CHARKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbis, 8 mg, tabletki
Karbis, 16 mg, tabletki
Karbis, 32 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 8 mg, 16 mg lub 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili)*.

Substancja pomocnicza znanym działaniu:

	8 mg, tabletki	16 mg, tabletki	32 mg, tabletki
Laktoza	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

8 mg: jasnoróżowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki o średnicy 7 mm, ze ściętymi brzegami i z rowkiem podziału po jednej stronie;
16 mg: jasnoróżowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki o średnicy 7 mm, ze ściętymi brzegami i z rowkiem podziału po jednej stronie;
32 mg: jasnoróżowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki o średnicy 9 mm, ze ściętymi brzegami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

Tabletkę 8 mg, 16 mg i 32 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Karbis wskazany jest w:
- leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych,
- leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat,
- leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%), gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym
Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U

pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Schemat leczenia należy ustalać indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Produkt leczniczy Karbis może być podawany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazydu spowodowało addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek produktu leczniczego Karbis.

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 zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności 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 zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka może być zmieniana zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Karbis jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

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).

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat
Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę.

- Pacjenci o masie ciała <50 kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała ≥50 kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie do 16 mg raz na dobę, o ile jest to wskazane (patrz punkt 5.1).

Stosowanie dawek przekraczających 32 mg nie było badane u dzieci i młodzieży.

Większość spośród efektów przeciwnadciśnieniowego działania leku uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem leczniczym Karbis powinno być wdrażane pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż ogólna dawka początkowa podana powyżej (patrz punkt 4.4).
Badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Karbis u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m^2 nie były prowadzone (patrz punkt 4.4).

Pacjenci pediatryczni rasy czarnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku od poniżej 1 roku do <6 lat
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u dzieci w wieku od 1 do <6 lat nie zostały określone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, lecz nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.
- Stosowanie produktu leczniczego Karbis u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Karbis wynosi 4 mg raz na dobę. Zwiększanie dawki do docelowej dawki 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta może być dokonywane przez podwajanie dotychczasowej dawki w odstępach przynajmniej 2-tygodniowych (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Produkt leczniczy Karbis może być podawany jednocześnie z innym lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Karbis może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo zastosowania optymalnej, standardowej terapii niewydolności serca, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego Karbis nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów
Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Populacja pediatryczna
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Karbis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne
Produkt leczniczy Karbis należy przyjmować raz na dobę, w czasie posiłków lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) zastój żółci (cholestaza).
Dzieci poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Karbis z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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).

Stosowanie u pacjentów pediatrycznych, w tym u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek
Badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Karbis u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m^2 nie były prowadzone (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca
Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy Karbis jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu również nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hemodializa
U pacjentów dializowanych blokada receptora AT_1 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
Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), mogą zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

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. Niedociśnienie może także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową na przykład pacjent ci przyjmujący duże dawki leków moczopędnych. W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz podjąć próbę wyrównania hipowolemii.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem leczniczym Karbis powinno być wdrażane pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż ogólna dawka początkowa podana powyżej (patrz punkt 4.2).

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 dożylne 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 w tej grupie pacjentów.

Hiperkaliemia
Jednoczesne 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. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.
U pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących produkt leczniczy Karbis może wystąpić hiperkaliemia. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Karbis nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRAs podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs 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 AIIRAs oraz, jeżeli jest to wskazane, zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

U pacjentek po pierwszej miesiączce należy regularnie oceniać ewentualność ciąży. Konieczne jest przekazanie pacjentce odpowiednich informacji i (lub) podjęcie odpowiednich działań w celu zapobiegania zagrożeniu ekspozycji na lek podczas ciąży (patrz punkty 4.3 i 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, skąpomoczu 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.
Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem obniżającym ciśnienie zarówno, jeśli lek był zalecony do leczenia nadciśnienia lub w innym wskazaniu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang.

Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W klinicznych badaniach farmakokinetyki uwzględniono następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypinę i enarapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami.

Jednoczesne podawanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

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 AIIRAs. Jednoczesne stosowanie z preparatami litu nie jest zalecane, jednak jeśli jest niezbędne, zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Jeżeli równocześnie z AIIRAs stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3g na dobę i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRAs 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.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Populacja pediatryczna
Badania dotyczące interakcji były prowadzone jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRAs, jednakże podobne ryzyko może być związane z tą klasą leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRA 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 AIIRAs oraz, jeżeli jest to wskazane, rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA 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 AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.
Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
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 i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Karbis na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Karbis.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. 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 analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylu były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, ból głowy i zakażenia układu oddechowego.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
- bardzo często (≥1/10),
- często (≥1/100 do <1/10),
- niezbyt często (≥1/1000 do <1/100),
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1000),
- bardzo rzadko (< 1/10 000),
- nieznana (częstość występowania nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko Nieznana	Nudności Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowy	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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

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. U pacjentów leczonych kandesartanem cyleksetylu zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań diagnostycznych Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest przeprowadzanie okresowych kontroli stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

Populacja pediatryczna
Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do <18 lat, w 4-tygodniowym klinicznym badaniu skuteczności oraz w 1-rocznym badaniu otwartym (patrz punkt 5.1). W obrębie niemal wszystkich układów i narządów częstość występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci mieści się w zakresie często/niezbyt często. Podczas gdy charakter i ciężkość/nasilenie zdarzeń niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz tabela poniżej), częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych są wyższe u dzieci i młodzieży, szczególnie w odniesieniu do:

- Ból głowy, uczucie zawrotu głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych występują „bardzo często" (≥1/10) u dzieci a „często" (≥1/100 do <1/10) u dorosłych.
- Kaszel występuje „bardzo często" (≥1/10 osób) u dzieci a „bardzo rzadko" (<1/10 000) u dorosłych.

- Wysypka występuje „często” (≥1/100 do <1/10) u dzieci a „bardzo rzadko” (<1/10 000) u dorosłych.
- Hiperkaliemia, hiponatremia oraz nieprawidłowa czynność wątroby występują „niezbyt często” (≥1/1 000 do <1/100) u dzieci a „bardzo rzadko” (<1/10 000) u dorosłych.
- Niemiarowość zatokowa, zapalenie nosogardła, gorączka występują „często” (≥1/100 do <1/10) a ból jamy ustnej i gardła występują „bardzo często” (≥1/10) u dzieci ale nie były zgłaszana u osób dorosłych. Jednakże, jest to zjawisko przejściowe i bardzo powszechnie występujące u dzieci.

Ogólny profil bezpieczeństwa kandesartanu cyleksetylu u pacjentów pediatrycznych nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu cyleksetylu u dorosłych 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 cyleksetylu i 16,1% pacjentów z grupy przyjmującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
	Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowy	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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne

Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to działania niepożądane występujące często u pacjentów stosujących produkt leczniczy Karbis w leczeniu niewydolności serca. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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.

Mechanizm działania
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_1).

Działanie farmakodynamiczne
Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Jest szybko przetwarzany na substancję czynną, kandesartan, na drodze hydrolizy estru, podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest AIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1, 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 cyleksetylu. 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_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 cyleksetylu 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, $p<0,0001/p<0,0001$).

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazydem wpływ tych leków na obniżenie ciśnienia sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, kiedy kanedasartan cyleksetylu podawany był w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

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 cyleksetylu, 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.

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 cyleksetylu 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 pierwszorzędowym 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).

Populacja pediatryczna - nadciśnienie tętnicze
Działania przeciwnadciśnieniowe kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz w wieku od 6 do <17 lat w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych, 4-tygodniowych badaniach klinicznych mających na celu ustalenie dawki optymalnej.

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 93 pacjentów, z których 74% miało chorobę nerek, zostało zrandomizowanych do otrzymywania doustnej dawki kandesartanu cyleksetylu w zawiesinie wynoszącej 0,05, 0,20 lub 0,40 mg/kg raz na dobę. Główną metodę analizy stanowiła ocena nachylenia zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego (ang. SBP) w funkcji dawki. SBP oraz ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. DBP) zmniejszyło się o 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg względem wartości wyjściowych w trzech grupach dawkowych kandesartanu cyleksetylu. Jednakże, jako że w badaniach nie było grupy kontrolnej pacjentów przyjmujących placebo, rzeczywista wielkość wpływu leku na ciśnienie tętnicze pozostaje niepewna, co sprawia, że dokonanie wiążącej oceny równowagi korzyści/ryzyka w tej grupie wiekowej jest trudne.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 240 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania placebo albo małej, średniej lub dużej dawki kandesartanu cyleksetylu w proporcjach 1: 2: 2: 2. U dzieci o masie ciała <50 kg, dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 2, 8 lub 16 mg raz na dobę. U dzieci o masie ciała >50 kg, dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 4, 16 lub 32 mg raz na dobę. Kandesartan w dawkach analizowanych łącznie zmniejszał ciśnienie tętnicze skurczowe w pozycji siedzącej (SiSBP) o 10,2 mmHg (P<0,0001) oraz ciśnienie tętnicze rozkurczowe w pozycji siedzącej (SiDBP) (P=0,0029) o 6,6 mmHg, względem wartości wyjściowych. W grupie pacjentów przyjmujących placebo również obserwowano zmniejszenie SiSBP o 3,7 mmHg (p=0,0074) oraz zmniejszenie SiDBP o 1,80 mmHg (p=0,0992) względem wartości wyjściowych. Pomimo znacznego efektu placebo wszystkie poszczególne dawki kandesartanu (oraz wszystkie dawki połączone) wykazywały znamienną wyższość względem placebo. Maksymalna odpowiedź polegająca na zmniejszeniu ciśnienia krwi u dzieci o masie ciała poniżej oraz powyżej 50 kg była osiągana odpowiednio przy stosowaniu dawek 8 mg oraz 16 mg, a powyżej tych dawek odpowiedź osiągała plateau. Spośród pacjentów włączonych do badań, 47% stanowiły dzieci rasy czarnej oraz 29% stanowiły dziewczynki; średnia wieku +/– SD wynosiła 12,9 +/– 2,6 lat.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat obserwowano tendencję do mniejszego wpływu leku na ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami nie należącymi do rasy czarnej.

Niewydolność serca

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

Badanie CHARM (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 ≤40%; CHARM-Added (n=2548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była ≤40%; CHARM-Preserved (n=3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była >40%. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (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 cyleksetylu, 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%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów z grupy stosującej kandesartan i 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów w grupie z placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). 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). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) pacjentów stosujących kadesartan i 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu 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%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) pacjentów stosujących kadesartan i 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). 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). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) pacjentów stosujących kadesartan i 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu 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).

Ogólna umieralność nie była znamiennie 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 nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów zażywających jednocześnie β-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 ≤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.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.
Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja
Kandesartan cyleksetylu 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.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Biotransformacja i wydalanie
Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie powinny wystąpić interakcje w badaniach *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4.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}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 łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pola pod krzywą stężeń kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększało się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Populacja pediatryczna
Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz od 6 do <17 lat w dwóch badaniach farmakokinetycznych (PK) z zastosowaniem dawki pojedynczej.

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymywało dawkę pojedynczą leku wynoszącą 0,2 mg/kg w zawiesinie doustnej. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy C_{max} a AUC w zależności od wieku lub masy ciała dziecka. Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekiem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 22 dzieci otrzymywało pojedynczą dawkę leku w postaci tabletki 16 mg. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy C_{max} a AUC w zależności od wieku. Jednakże, masa ciała wydaje się istotnie korelować z Cmax (p=0,012) oraz AUC (p=0,011). Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekiem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku >6 lat stwierdzono ekspozycję podobną jak u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę leku.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie była badana u pacjentów pediatrycznych w wieku <1 roku.

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.

W badaniach przedklinicznych u normotensyjnych noworodków i młodych osobników szczurów kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała oraz masy serca. Podobnie jak u zwierząt dorosłych, uważa się, że efekty te wynikają z działania farmakologicznego kandesartanu. Podczas stosowania najmniejszej dawki wynoszącej 10 mg/kg ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy wyższa niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 1 do <6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg oraz od 7 do 54 razy wyższe niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 6 do <17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Jako że w tych badaniach nie określono poziomu, przy którym nie obserwuje się efektów działania kandesartanu, margines bezpieczeństwa dla tych wpływów na masę serca oraz kliniczna istotność tego oddziaływania pozostają nieznane.

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.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.
Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa krytycznie ważną rolę w rozwoju nerki w życiu płodowym. Wykazano, że zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które oddziałują bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron może zaburzać prawidłowy rozwój nerek. Z tego powodu dzieci w wieku poniżej 1 roku nie powinny przyjmować produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

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

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg: pozwolenie nr 16632
16 mg: pozwolenie nr 16633
32 mg: pozwolenie nr 16634
Wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, Produktów Biobójczych.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.05.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.04.2019 r.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Cena detaliczna dla Karbis 8 mg x 28 tabletek wynosi 14,48 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 8,17 zł dla Karbis 8 mg x 28 tabletek.

Cena detaliczna dla Karbis 8 mg x 56 tabletek wynosi 28,40 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 15,79 zł dla Karbis 8 mg x 56 tabletek

Cena detaliczna dla Karbis 16 mg x 28 tabletek wynosi 28,06 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 15,45 zł dla Karbis 16 mg x 28 tabletek.

Cena detaliczna dla Karbis 16 mg x 56 tabletek wynosi 51,09 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 25,86 zł dla Karbis 16 mg x 56 tabletek

Cena detaliczna dla Karbis 32 mg x 28 tabletek wynosi 51,09 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 25,86 zł dla Karbis 32 mg x 28 tabletek.