

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kandesartan STADA 8 mg tablety
Kandesartan STADA 16 mg tablety
Kandesartan STADA 32 mg tablety
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu.
Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu.
Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 49,4 mg laktózy vo forme monohydrátu.
Každá tableta obsahuje 98,7 mg laktózy vo forme monohydrátu.
Každá tableta obsahuje 197,5 mg laktózy vo forme monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Kandesartan STADA 8 mg: okrúhla tableta ružovej farby s priemerom 6,4 mm (bez jednotného vzhľadu s možnými malými tmavšími alebo bielymi škvrnami) a s deliacou ryhou na jednej strane a označením „8“ na druhej strane.

Kandesartan STADA 16 mg: okrúhla tableta ružovej farby s priemerom 7 mm (bez jednotného vzhľadu s možnými malými tmavšími alebo bielymi škvrnami) a s deliacou ryhou na jednej strane a označením „16“ na druhej strane.

Kandesartan STADA 32 mg: okrúhla tableta ružovej farby s priemerom 9,5 mm (bez jednotného vzhľadu s možnými malými tmavšími alebo bielymi škvrnami) a s deliacou ryhou na jednej strane a označením „32“ na druhej strane.

8 mg, 16 mg a 32 mg tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kandesartan STADA je indikovaný na:

- Liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov.
- Liečbu hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku 6 až < 18 rokov.
- Liečbu dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním a poruchou systolickej funkcie ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$), keď inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) nie sú tolerované, alebo ako prídavná liečba k liečbe ACE inhibítormi u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním napriek optimálnej liečbe, keď antagonisty mineralokortikoidných receptorov nie sú tolerované (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková a zvyčajná udržiavacia dávka Kandesartanu STADA je 8 mg jedenkrát denne. Maximum antihypertenzného účinku sa dosiahne v priebehu 4 týždňov. U niektorých pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, sa dávka môže zvýšiť na 16 mg jedenkrát denne a maximálne na 32 mg jedenkrát denne. Liečba sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku.

Kandesartan STADA sa môže podávať súbežne aj s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pri rôznych dávkach kandesartanu sa zistilo, že pridaním hydrochlórtiazidu sa dosiahne aditívny antihypertenzný účinok.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky.

Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, ako sú pacienti s možnou objemovou depléciou, sa odporúča zvážiť začiatkovú dávku 4 mg (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane hemodialyzovaných pacientov, sa podáva začiatková dávka 4 mg. Dávka sa má upraviť v závislosti od reakcie pacienta na liečbu. Klinické skúsenosti s podávaním pacientom s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu ($Cl_{\text{kreatinín}}$) < 15 ml/min) sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede pacienta na liečbu. Kandesartan STADA je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pacienti čiernej pleti

Antihypertenzný účinok kandesartanu je u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti nižší. Preto na dosiahnutie kontroly krvného tlaku u tejto skupiny pacientov sa môže častejšie ako u iných pacientov vyžadovať zvyšovanie dávok Kandesartanu STADA a iných súbežne podávaných liekov (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 6 až < 18 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg jedenkrát denne.

- Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg: u pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, dávka sa môže zvýšiť na maximálne 8 mg jedenkrát denne.
- Pacienti s telesnou hmotnosťou $\geq$ 50 kg: u pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, dávka sa môže zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne a potom v prípade potreby na 16 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Dávky vyššie ako 32 mg sa neskúmali u pediatrických pacientov.

Antihypertenzný účinok sa dosiahne väčšinou v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba Kandesartanom STADA začať pod prísny lekárskym dohľadom a je potrebné zvážiť nižšiu začiatočnú dávku, ako je zvyčajná začiatočná dávka uvedená vyššie (pozri časť 4.4).

Kandesartan sa neskúmal u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako 30 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti čiernej pleti

Antihypertenzný účinok kandesartanu je u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti menej výrazný (pozri časť 5.1).

Deti vo veku 1 rok až < 6 rokov

- Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku 1 až < 6 rokov neboli stanovené. Dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.
- Kandesartan STADA je kontraindikovaný u detí vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 4.3).

Dávkovanie pri srdcovom zlyhávaní

Zvyčajná odporúčaná začiatočná dávka Kandesartanu STADA je 4 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie na cieľovú dávku 32 mg jedenkrát denne (maximálna dávka) alebo na najvyššiu tolerovanú dávku sa vykonáva zdvojnásobením dávok v najmenej 2-týždňových intervaloch (pozri časť 4.4). Vyšetrenie pacientov so srdcovým zlyhávaním má vždy zahŕňať hodnotenie funkcie obličiek vrátane monitorovania kreatinínu a draslíka v sére. Kandesartan STADA sa môže podávať súbežne s inou liečbou srdcového zlyhávania, vrátane ACE inhibítorov, betablokátorov, diuretík a digitalisu alebo kombinácie týchto liekov. Kandesartan STADA sa môže podávať súbežne s ACE inhibítorom u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním napriek optimálnej liečbe srdcového zlyhávania, keď nie sú tolerované antagonisty mineralokortikoidných receptorov. Kombinácia ACE inhibítora, diuretika šetriaceho draslík (napr. spironolaktón) a Kandesartanu STADA sa neodporúča a má sa zvažovať iba po starostlivom zhodnotení možných prínosov a rizík (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, s poruchou funkcie obličiek alebo ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava začiatočnej dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kandesartanu STADA v liečbe srdcového zlyhávania u detí a dospievajúcich od narodenia do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kandesartan STADA sa má užívať jedenkrát denne nezávisle od príjmu potravy.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kandesartan-cilexetil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Deti vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 5.3).
- Súbežné používanie kandesartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podávať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie obličiek

Tak ako pri iných liekoch inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón sa u citlivých pacientov liečených Kandesartanom STADA môžu očakávať zmeny vo funkcii obličiek.

U hypertonikov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva Kandesartan STADA, sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových koncentrácií draslíka a kreatinínu. Je málo skúseností s podávaním pacientom s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu ($Cl_{\text{kreatinín}}$) < 15 ml/min). U týchto pacientov sa má dávka Kandesartanu STADA titrovať s opatrnosťou s dôkladným monitorovaním krvného tlaku.

Sledovanie pacientov so srdcovým zlyhávaním má zahŕňať pravidelné hodnotenie renálnych funkcií, predovšetkým u pacientov vo veku 75 rokov a starších a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Počas titrácie dávky Kandesartanu STADA sa odporúča monitorovať hladiny kreatinínu a draslíka v sére. Klinické skúšania u pacientov so srdcovým zlyhávaním nezahŕňali pacientov so sérovým kreatinínom > 265 $\mu\text{mol/l}$ (> 3 mg/dl).

Pediatrická populácia vrátane pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

Kandesartan STADA sa neskúmal u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako 30 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba ACE inhibítorom pri srdcovom zlyhávaní

Riziko vzniku nežiaducich reakcií, predovšetkým hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť, ak sa Kandesartan STADA užíva v kombinácii s ACE inhibítorom. Trojitá kombinácia ACE inhibítora, antagonistu mineralokortikoidných receptorov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú podávať iba pod dohľadom odborného lekára a u pacienta sa má často a dôkladne sledovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

U pacientov s diabetickou nefropatiou sa nemajú používať súbežne ACE inhibítory s blokátormi receptoru angiotenzínu II.

Hemodialýza

Počas dialýzy môže byť krvný tlak obzvlášť citlivý na blokádu AT₁-receptora v dôsledku zníženého objemu plazmy a aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón. U dialyzovaných pacientov sa má preto dávka Kandesartanu STADA titrovať s opatrnosťou s dôkladným monitorovaním krvného tlaku.

Stenóza renálnej artérie

Iné lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIIRA), môžu zvyšovať hladinu močoviny v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo u pacientov so stenózou artérie zasobujúcej solitárnu obličku.

Transplantácia obličky

S podávaním kandesartanu pacientom po vykonanej transplantácii obličky existujú obmedzené klinické skúsenosti.

Hypotenzia

Počas liečby Kandesartanom STADA sa u pacientov so zlyháváním srdca môže vyskytnúť hypotenzia. Hypotenzia sa tiež môže vyskytnúť u hypertonikov s depléciou intravaskulárneho objemu, ako sú pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík. Na začiatku liečby je preto potrebná zvýšená opatrnosť a je potrebné pokúsiť sa o úpravu hypovolémie.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba kandesartanom začať pod prísny lekársky dohľadom a je potrebné zvážiť nižšiu začiatočnú dávku (pozri časť 4.2).

Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených antagonistami angiotenzínu II sa môže počas anestézie a chirurgického zákroku vyskytnúť hypotenzia na základe blokády renínového-angiotenzínového systému. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže ísť o ťažkú hypotenziu, ktorá si môže vyžadovať intravenózne podanie tekutín a/alebo liečbu vazopresormi.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Tak ako pri iných vazodilatanciách je u pacientov s hemodynamicky závažnou stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou potrebná zvýšená opatrnosť.

Primárny hyperaldosteronizmus

U pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom sa všeobecne nedosahujú pozitívne výsledky pri podávaní antihypertenzív pôsobiacich prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa u týchto pacientov podávanie Kandesartanu STADA neodporúča.

Hyperkaliémia

Súbežné podávanie Kandesartanu STADA s draslík šetriacimi diuretikami, draslíkovými doplnkami, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo s inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. heparín, kombinácie trimetoprimu/sulfametoxazolu), môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére u hypertenzných pacientov. V prípade potreby sa má hladina draslíka monitorovať.

U pacientov so srdcovým zlyháváním liečených Kandesartanom STADA sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín draslíka v sére. Kombinácia ACE inhibítora, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktón) a Kandesartanu STADA sa neodporúča a má sa zvážiť iba po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane kandesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyháváním alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), bolo podávanie iných liekov ovplyvňujúcich tento systém spojené s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavejšie s akútnym zlyhaním obličiek. Možnosť podobného pôsobenia AIIIRA sa nemôže vylúčiť. Tak ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Antihypertenzný účinok kandesartanu sa môže zvýšiť ďalšími liekmi s účinkom na zníženie krvného tlaku, či už sú predpísané ako antihypertenzíva alebo na iné indikácie.

Gravidita

AIIRA sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak pokračovanie s AIIRA liečbou nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba s AIIRA musí byť okamžite ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

U postmenarchálnych pacientok sa má pravidelne vyšetrovať možná gravidita. Na prevenciu rizika expozície počas gravidity je potrebné dostatočne informovať pacientku a/alebo prijať príslušné opatrenia (pozri časti 4.3 a 4.6).

Kandesartan STADA obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických farmakokinetických štúdiách sa skúmali možné interakcie s hydrochlórtiazidom, warfarínom, digoxínom, perorálnymi kontraceptívami (t.j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamidom, nifedipínom a enalaprilom. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s týmito liekmi.

Súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napríklad heparín) môže zvyšovať koncentrácie draslíka. V prípade potreby sa má monitorovať hladina draslíka (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní lítia a ACE inhibítorov sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita. Podobný účinok sa môže objaviť u AIIRA. Použitie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivo sledovať koncentrácie lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní AIIRA spolu s nesteroidnými protizápalovými liečivami (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) (t.j. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Tak ako pri ACE inhibítoroch, súbežné užívanie AIIRA a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s už existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať s opatnosťou, a to najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiv ovplyvňujúcich RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRA sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické štúdie týkajúce sa rizika teratogenity súvisiace s liečbou ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRA, pre túto skupinu liekov môžu existovať podobné riziká. Ak pokračovanie s liečbou AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať iná liečba.

Je známe, že liečba AIIRA počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje fetotoxicitu u ľudí (poškodenie funkcie obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak dôjde k expozícii AIIRA počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť starostlivo sledované kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii informácie o použití kandesartanu počas dojčenia, Kandesartan STADA sa neodporúča. Odporúčajú sa iné liečby s lepšie stanovenými profilmi bezpečnosti počas dojčenia, a to najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Kandesartanom STADA sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce reakcie mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich udalostí nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, či s vekom pacienta. Výskyt prípadov vysadenia lieku v dôsledku nežiaducich účinkov s kandesartan- cilexetilom (3,1 %) bol podobný ako pri placebe (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou sa zistilo, že výskyt nežiaducich reakcií s kandesartan- cilexetilom, definovaný na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartan- cilexetilom, je najmenej o 1 % vyšší ako pri placebe. Na základe tejto definície sú najčastejšími nežiaducimi reakciami závrat/vertigo, bolesť hlavy a respiračné infekcie.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Frekvencie použité v tabuľkách v rámci časti 4.8 sú: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia

Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea, intestinálny angioedém
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie obličiek vrátane renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti sa počas liečby kandesartanom nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie rutinne meraných laboratórnych parametrov. Tak ako pri iných inhibítoroch systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich Kandesartan STADA nie sú potrebné žiadne rutinné kontroly laboratórnych parametrov. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka a kreatinínu v sére.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť kandesartan-cilexetilu sa sledovala u 255 detí a dospievajúcich s hypertenziou vo veku 6 až < 18 rokov počas 4-týždňovej štúdie zameranej na klinickú účinnosť a 1-ročnej nezaslepanej štúdie (pozri časť 5.1). Takmer vo všetkých rôznych triedach orgánových systémov sa frekvencia nežiaducich udalostí u detí pohybovala v rozmedzí časté/menej časté. Kým povaha a závažnosť nežiaducich reakcií je porovnateľná ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia všetkých nežiaducich reakcií je vyššia u detí a dospievajúcich, a to najmä:

- Bolesť hlavy, závrat a infekcia horných dýchacích ciest sú „veľmi časté“ (t.j. $\geq 1/10$) u detí a „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u dospelých.
- Kašeľ je „veľmi častý“ (t.j. $\geq 1/10$) u detí a „veľmi zriedkavý“ ($< 1/10\,000$) u dospelých.
- Vyrážka je „častá“ (t.j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u detí a „veľmi zriedkavá“ ($< 1/10\,000$) u dospelých.
- Hyperkaliémia, hyponatriémia a abnormálna funkcia pečene sú „menej časté“ ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) u detí a „veľmi zriedkavé“ ($< 1/10\,000$) u dospelých.
- Sinusová arytmia, nazofaryngitída, pyrexia sú „časté“ (t.j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) a orofaryngeálna bolesť je „veľmi častá“ (t.j. $\geq 1/10$) u detí, u dospelých však neboli hlásené žiadne prípady. Ide však o prechodné a bežné detské ochorenia.

Celkový profil bezpečnosti kandesartan-cilexetilu u pediatrických pacientov sa významne neodlišuje od profilu bezpečnosti u dospelých.

Liečba srdcového zlyhávania

Profil nežiaducich účinkov kandesartanu u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním bol konzistentný s farmakologickým profilom lieku a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM porovnávajúcom kandesartan-cilexetil v dávkach do 32 mg (n=3 803) s placebom (n=3 796) prerušilo liečbu 21 % pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil a 16,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo, kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami boli hyperkaliémia, hypotenzia a porucha funkcie obličiek.

Tieto reakcie boli častejšie u pacientov starších ako 70 rokov, u diabetikov alebo u osôb, ktoré dostávali ďalšie lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, najmä ACE inhibítory a/alebo spironolaktón.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperkaliémia
	Veľmi zriedkavé	Hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	Závrat, bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea, intestinálny angioedém
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Porucha funkcie obličiek vrátane zlyhania obličiek u pacientov s predispozíciou (pozri časť 4.4)

Laboratórne nálezy

Hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek sú u pacientov s liečbou srdcového zlyhávania Kandesartanom STADA časté. Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového kreatinínu a sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Na základe farmakologických účinkov lieku je pravdepodobné, že hlavnými prejavmi predávkovania môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartan-cilexetilu) u dospelých prebehlo zotavenie pacienta bez komplikácií.

Liečba

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať známky vitálnych funkcií. Pacienta je potrebné uložiť do ležiacej polohy so zdvihnutými nohami. Ak to nepostačuje, je potrebné doplniť plazmatický objem infúziou napr. izotonickým fyziologickým roztokom. Ak sa vyššie uvedenými opatreniami nepodari hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické lieky.

Kandesartan sa z cirkulácie nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II, samotné, ATC kód: C09CA06

Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie, srdcového zlyhávania a iných kardiovaskulárnych ochorení a má dôležitý význam aj v patogenéze hypertrofie a poškodenia cieľových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT₁).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je prekursorom lieku a je vhodný na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo konvertuje na aktívnu látku kandesartan v dôsledku hydrolýzy esteru. Kandesartan je AIIRA a vykazuje selektivitu voči AT₁ receptoru, na ktorý sa viaže pevne a z ktorého sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, a degraduje bradykinín. Kandesartan nevykazuje žiadny účinok na ACE, ani na potenciáciu bradykinínu či substance P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan s ACE inhibítormi, bol výskyt kašľa nižší u pacientov, ktorí dostávali kandesartan-cilexetil. Kandesartan sa neviaže ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v regulačných procesoch kardiovaskulárneho systému. Výsledkom antagonistického pôsobenia na AT₁ receptory angiotenzínu II je na dávke závislé zvýšenie plazmatických hladín renínu, hladín angiotenzínu I a II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia

U hypertenzných pacientov vyvoláva kandesartan na dávke závislé, dlhodobé zníženie artériového tlaku krvi. Antihypertenzný účinok je dôsledkom zníženia systémovej periférnej rezistencie bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nepozorujú sa žiadne známky ťažkej alebo zvýraznenej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani syndrómu z vynechania - rebound fenoménu po ukončení liečby.

Antihypertenzný účinok obvykle nastupuje do 2 hodín od podania jednorazovej dávky kandesartan-cilexetilu. Pri kontinuálnej liečbe v ktorejkoľvek dávke sa maximálne zníženie tlaku krvi zvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržiava sa počas dlhodobej liečby. Výsledky metaanalýzy poukázali na skutočnosť, že priemerný prídavný účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg jedenkrát denne bol nízky. Berúc do úvahy interindividuálnu variabilitu, u niektorých pacientov sa dá očakávať vyšší ako priemerný účinok. Podaním kandesartan-cilexetilu jedenkrát denne sa účinné a rovnomerné zníženie tlaku krvi udržiava počas 24 hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi hodnotami TK a hodnotami TK na konci dávkovacieho intervalu nameranými v rámci intervalu dávkovania. Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaniach u 1268 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systolický/diastolický) bolo 13,1/10,5 mmHg pre kandesartan-cilexetil 32 mg podávaný jedenkrát denne a 10/8,7 mmHg pre draselnú soľ losartanu 100 mg podávanú jedenkrát denne (rozdiel v znížení krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kombinácia kandesartan-cilexetilu s hydrochlórtiazidom má aditívny účinok na znižovanie krvného tlaku. Zvýšený antihypertenzný účinok sa prejavuje aj pri súbežnom podávaní kandesartanu- cilexetilu s amlodipínom alebo felodipínom.

Lieky blokujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón majú menej výrazný antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti (zvyčajne ide o „nízko-renínovú“ populáciu) ako u ostatných pacientov. Týka sa to aj kandesartanu. V otvorenom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 5156 pacientov s diastolickou hypertenziou, bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom signifikantne

nižšie u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej pleti (14,4/10,3 mmHg oproti 19/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a nemá žiadny vplyv na glomerulárnu filtráciu, ani nezvyšuje rýchlosť glomerulárnej filtrácie, hoci renálna cievna rezistencia a filtračná frakcia sú znížené. V trojmesačnej klinickej štúdii u hypertonikov s diabetom 2. typu a s mikroalbuminúriou antihypertenzná liečba kandesartan-cilexetilom redukovala vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín: priemerne 30 %, 95 % interval spoľahlivosti: 15 až 42 %). V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o vplyve kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinok kandesartan-cilexetilu podávaného jedenkrát denne v dávke 8-16 mg (priemerná dávka 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotil v randomizovanej klinickej štúdii u 4 937 starších pacientov (vek 70-89 rokov; z toho 21 % 80 ročných a starších) s miernou až stredne ťažkou hypertenziou trvajúcej v priemere 3,7 rokov (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, krvný tlak klesol zo 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolnej skupine zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom koncovom ukazovateli, ktorým boli veľké kardiovaskulárne príhody (kardiovaskulárna mortalita, ischemická mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov), sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 príhod/1 000 pacientorokov v skupine pacientov liečených kandesartanom v porovnaní s 30 prípadmi/1 000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89; 95 % IS 0,75 až 1,06, $p=0,19$).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabeticou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabeticou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia – hypertenzia

Antihypertenzné účinky kandesartanu sa hodnotili u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a vo veku 6 až < 17 rokov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických 4-týždňových štúdiách s rôznym dávkovaním.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov bolo 93 pacientov, z ktorých 74 % malo ochorenie obličiek, randomizovaných na liečbu perorálnou dávkou suspenzie kandesartan-cilexetilu v dávke 0,05, 0,20 alebo 0,40 mg/kg jedenkrát denne. Primárnou metódou analýzy bol pokles („*slope*“) zmeny systolického krvného tlaku (SKT) ako funkcia dávky. SKT a diastolický krvný tlak (DKT) poklesol na 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mmHg oproti východiskovej hodnote pri všetkých troch dávkach kandesartan-cilexetilu. Keďže nebola placebová skupina, skutočný rozsah účinku na krvný tlak je stále neistý, čo sťažuje presvedčivé posúdenie pomeru prínosu a rizika v tejto vekovej skupine.

U detí vo veku 6 až < 17 rokov bolo 240 pacientov randomizovaných na užívanie placebo alebo nízkych, stredných alebo vysokých dávok kandesartan-cilexetilu v pomere 1: 2: 2: 2. U detí s hmotnosťou < 50 kg boli dávky kandesartan-cilexetilu 2, 8 alebo 16 mg jedenkrát denne. U detí s hmotnosťou > 50 kg boli dávky kandesartan-cilexetilu 4, 16 alebo 32 mg jedenkrát denne. Kandesartan v súhrnných dávkach znížil SiSBP (*sitting systolic blood pressure*) o 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) a SiDBP (*sitting diastolic blood pressure*) ($P = 0,0029$) o 6,6 mmHg od východiskovej hodnoty. Aj v placebovej skupine bolo zníženie SiSBP o 3,7 mmHg ($P = 0,0074$) a SiDBP o 1,80 mmHg ($P = 0,0992$) od východiskovej hodnoty. Napriek značnému placebo účinku boli všetky jednotlivé dávky kandesartanu (a všetky dávky súhrnne) významne superiórne v porovnaní s placebom. Maximálna odpoveď pri znižovaní krvného tlaku u detí s hmotnosťou do 50 kg bola pri dávke 8 mg a u detí s hmotnosťou nad 50 kg sa dosiahla pri dávke 16 mg a účinok sa po tomto bode ustálil.

47 % zaradených pacientov boli pacienti čiernej pleti a 29 % bolo dievčat; priemerný vek $\pm$ SD bol 12,9 $\pm$ 2,6 rokov. U detí vo veku 6 až < 17 rokov bola tendencia menšieho vplyvu na krvný tlak u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti.

Srdcové zlyhávajúce

Ako sa ukázalo v programe CHARM – Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, liečba kandesartan-cilexetilom znižuje mortalitu, redukuje počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania a zlepšuje symptómy u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Tento placebom kontrolovaný, dvojito zaslepený program klinického skúšania u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca s funkčným stupňom NYHA II-IV pozostával z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative ($n=2\,028$) u pacientov s $LVEF \leq 40\%$ neliečených ACE inhibítorom kvôli intolerancii (hlavne kvôli kašľu, 72 %); CHARM-Added ($n=2\,548$) u pacientov s $LVEF \leq 40\%$ a liečených ACE inhibítorom a CHARM-Preserved ($n=3\,023$) u pacientov s $LVEF > 40\%$. Pacienti s optimálnou liečbou srdcového zlyhávania pri vstupnom vyšetrení boli randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo alebo do skupiny užívajúcej kandesartan-cilexetil (v dávke od 4 mg alebo 8 mg jedenkrát denne až po 32 mg jedenkrát denne alebo v najvyššej tolerovanej dávke, s priemernou dávkou 24 mg) s mediánom sledovania 37,7 mesiacov. Po šiestich mesiacoch liečby bolo 63 % pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil (89 %) na cieľovej dávke 32 mg.

V štúdií CHARM-Alternative bol združený koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu signifikantne znížený s kandesartanom v porovnaní s placebom (pomer rizika (*Hazard Ratio*, HR) 0,77; 95 % IS 0,67-0,89, $p < 0,001$). Toto zodpovedá 23 % zníženiu relatívneho rizika. Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 33 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 30,1 až 36,0) a u 40 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 37,0 až 43,1), absolútny rozdiel 7 % (95 % IS: 11,2 až 2,8). Počas trvania štúdie bolo potrebné liečiť 14 pacientov, aby sa zabránilo úmrtiu jedného pacienta v dôsledku kardiovaskulárnej príhody alebo hospitalizácii kvôli liečbe srdcového zlyhávania. Výskyt združeného koncového ukazovateľa mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane (HR 0,80, 95 % IS: 0,70-0,92, $p=0,001$). Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 36,6 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 33,7 až 39,7) a u 42,7 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 39,6 až 45,8), absolútny rozdiel 6,0 % (95 % IS: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizácia kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu) ako

zložky tohto združeného koncového ukazovateľa prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartan-cilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii funkčného stavu podľa NYHA ($p=0,008$).

V štúdií CHARM-Added bol združený koncový ukazovateľ týkajúci sa kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu signifikantne nižší pri kandesartane ako pri placebe (HR 0,85; 95 % IS 0,75-0,96, $p=0,011$). Toto zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 15 %. Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 37,9% pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 35,2 až 40,6) a u 42,3 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 39,6 až 45,1), absolútny rozdiel 4,4 % (95 % IS: 8,2 až 0,6). Počas trvania štúdie bolo potrebné liečiť 23 pacientov, aby sa zabránilo úmrtiu jedného pacienta v dôsledku kardiovaskulárnej príhody alebo hospitalizácii kvôli liečbe srdcového zlyhávania.

Združený koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane (HR 0,87; 95 % IS 0,78-0,98, $p=0,021$). Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 42,2 % pacientov užívajúcich kandesartan (95% IS: 39,5 až 45,0) a u 46,1 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 43,4 až 48,9), absolútny rozdiel 3,9 % (95 % IS: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita ako zložky týchto združených koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartan-cilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii funkčného stavu podľa NYHA ($p=0,020$).

V štúdií CHARM-Preserved sa nedosiahlo štatisticky signifikantné zníženie týkajúce sa združeného koncového ukazovateľa kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu (HR 0,89; 95 % IS: 0,77-1,03, $p=0,118$).

Mortalita zo všetkých príčin nebola štatisticky signifikantná pri hodnotení samostatne v každej z troch CHARM štúdií. Mortalita zo všetkých príčin sa však posudzovala tiež v súbornej populácii CHARM-Alternative a CHARM-Added (HR 0,88; 95 % IS 0,79-0,98, $p=0,018$), ako aj vo všetkých troch štúdiách, HR 0,91; (95 % IS 0,83-1,00, $p=0,055$).

Priaznivé účinky kandesartanu boli podobné bez ohľadu na vek, pohlavie a súbežnú liečbu. Kandesartan bol účinný aj u pacientov užívajúcich súbežne betablokátory a ACE-inhibítory a prínos sa dosiahol bez ohľadu na to, či pacienti užívali alebo neužívali ACE-inhibítory v cieľových dávkach odporúčaných liečebnými smernicami.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a zníženou systolickou funkciou ľavej komory ($LVEF \leq 40\%$) kandesartan znižuje systémovú cievnu rezistenciu a pľúcny kapilárny tlak v zaklinení, zvyšuje aktivitu renínu v plazme a koncentráciu angiotenzínu II a znižuje hladiny aldosterónu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní sa kandesartan-cilexetil konvertuje na aktívne liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po perorálnom podaní roztoku kandesartan-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tablety v porovnaní s perorálnym roztokom je približne 34 %, s veľmi malým rozptylom. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 14 %. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) sa dosiahne o 3-4 hodiny po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu sa zvyšujú lineárne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi oboma pohlaviami. AUC (plocha pod krivkou časovej závislosti koncentrácie kandesartanu v sére) nie je signifikantne ovplyvnená príjmom potravy.

Kandesartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny ($> 99\%$). Zdanlivý distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* sa neočakáva žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas eliminácie kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Celková hodnota plazmatického klirensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota renálneho klirensu je približne 0,19 ml/min/kg. Renálna eliminácia kandesartanu prebieha mechanizmom glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Po perorálnom podaní kandesartan-cilexetilu značeného ^{14}C sa približne 26 % podanej dávky vylúči močom ako kandesartan, 7 % ako inaktívny metabolit, pričom približne 56 % podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

U starších osôb (> 65 rokov) sú hodnoty $C_{\max}$ kandesartanu zvýšené približne o 50 % a AUC kandesartanu o 80 % v porovnaní s mladšími osobami. Odpoveď krvného tlaku a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky kandesartanu mladým a starším jednotlivcom sú však podobné (pozri časť 4.2).

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty $C_{\max}$ a AUC kandesartanu približne o 50 % a 70 % v uvedenom poradí; avšak $t_{1/2}$ nebol v porovnaní s hodnotou pri normálnej funkcii obličiek zmenený. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o približne 50 % a 110 % v uvedenom poradí. Terminálny $t_{1/2}$ kandesartanu bol u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek približne dvojnásobný. AUC kandesartanu u dialyzovaných pacientov bola podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

V dvoch štúdiách u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa pozoroval nárast priemernej AUC u približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu sa hodnotili u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a 6 až < 17 rokov v dvoch FK štúdiách s jednorazovou dávkou.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov užilo 10 detí s telesnou hmotnosťou 10 až < 25 kg jednorazovú dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nezistila sa žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC z hľadiska veku alebo telesnej hmotnosti. Nezobierali sa žiadne údaje o klírense, a preto nie je známa možnosť korelácie medzi klírensom a telesnou hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

U detí vo veku 6 až < 17 rokov dostalo 22 detí jednorazovú dávku 16 mg vo forme tablety. Nezistila sa žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC a vekom. Zdá sa však, že telesná hmotnosť významne koreluje s hodnotami $C_{\max}$ ($p = 0,012$) a AUC ($p = 0,011$). Nezobierali sa žiadne údaje o klírense, a preto nie je známa možnosť korelácie medzi klírensom a telesnou hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

Deti vo veku > 6 rokov mali podobnú expozíciu ako dospelí pri rovnakej dávke.

Farmakokinetika kandesartan-cilexetilu sa neskúmala u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz abnormálnej systémovej toxicity alebo toxicity týkajúcej sa cieľového orgánu pri klinicky relevantnom dávkovaní. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu

u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval zníženie hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly; zvýšenie plazmatických koncentrácií močoviny a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzného účinku vedúceho k alterácii perfúzie obličiek. Kandesartan môže tiež vyvolať hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sa pripisujú farmakologickým účinkom kandesartanu. Nepredpokladá sa, že by hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek bola pri použití terapeutických dávok kandesartanu u ľudí klinicky relevantná.

V predklinických štúdiách u normotenzných novorodených a juvenilných potkanov spôsobil kandesartan zníženie telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Rovnako ako u dospelých zvierat sa tieto účinky považujú za dôsledok farmakologického účinku kandesartanu. Pri najnižšej dávke 10 mg/kg sa expozícia kandesartanu pohybovala medzi 12 a 78-násobkom hladiny zistenej u detí vo veku 1 až < 6 rokov, ktoré dostávali kandesartan-cilexetil v dávke 0,2 mg/kg a medzi 7 až 54-násobkom hladiny zistenej u detí vo veku 6 až < 17 rokov, ktoré dostávali kandesartan-cilexetil v dávke 16 mg. Keďže v týchto štúdiách sa neidentifikovala hladina bez pozorovaného účinku (*No Observed Effect Level* (NOEL)), bezpečnostné rozmedzie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam tohto zistenia nie sú známe.

V pokročilých štádiách gravidity sa zaznamenala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

Na základe *in vitro* a *in vivo* testov mutagenity štúdie naznačujú, že kandesartan pri klinickom použití nebude vykazovať mutagénnu či klastogénnu aktivitu.

Karcinogenita nebola dokázaná.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón zohráva dôležitú úlohu vo vývoji obličiek *in utero*. Preukázalo sa, že blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón vedie k abnormálnemu vývoju obličiek u veľmi mladých myší. Podávanie liekov, ktoré pôsobia priamo na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže ovplyvniť normálny renálny vývoj. Preto deti vo veku mladšom ako 1 rok nemajú užívať kandesartan (pozri časť 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
karmelóza, vápenatá soľ
makrogol 8000
stearát horečnatý
červený oxid železitý (E 172) (8 mg, 16 mg a 32 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú dostupné:

Veľkosti balenia pre 8 mg:

PVC/hliníkový blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabliet

HDPE fľašky s PP uzáverom s integrovaným silikagélovým vysúšadlom: 100 tabliet

Veľkosti balenia pre 16 mg:

PVC/hliníkový blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabliet

HDPE fľašky s PP uzáverom s integrovaným silikagélovým vysúšadlom: 100 tabliet

Veľkosti balenia pre 32 mg:

PVC/hliníkový blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabliet

HDPE fľašky s PP uzáverom s integrovaným silikagélovým vysúšadlom: 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Kandesartan STADA 8 mg: 58/0209/25-S

Kandesartan STADA 16 mg: 58/0210/25-S

Kandesartan STADA 32 mg: 58/0211/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).