

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carzap 8 mg
Carzap 16 mg
Carzap 32 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Carzap 8 mg: Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu.
Carzap 16 mg: Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu.
Carzap 32 mg: Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartanu cilexetilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Carzap 8 mg: každá tableta obsahuje 123,32 mg laktózy (ako monohydrát).
Carzap 16 mg: každá tableta obsahuje 115,72 mg laktózy (ako monohydrát).
Carzap 32 mg: každá tableta obsahuje 231,43 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Carzap 8 mg sú okrúhle bikonvexné biele až takmer biele tablety; s deliacou ryhou na jednej strane a označené C/8 na tej istej strane, priemer približne 8 mm.

Carzap 16 mg sú okrúhle bikonvexné biele až takmer biele tablety; s deliacou ryhou na jednej strane a označené C/16 na tej istej strane, priemer približne 8 mm.

Carzap 32 mg sú okrúhle bikonvexné biele až takmer biele tablety; s deliacou ryhou na jednej strane a označené C/32 na tej istej strane, priemer približne 10,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Carzap je indikovaný na:

- liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov;
- liečbu dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním a poruchou systolickej funkcie ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$), ak neznášajú liečbu inhibítormi ACE, alebo ako prídavná liečba k inhibítorm ACE u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca aj napriek optimálnej liečbe, ak neznášajú liečbu antagonistami mineralokortikoidových receptorov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1);
- liečbu hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku 6 až <18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková a zvyčajná udržiavacia dávka Carzapu je 8 mg raz 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 32 mg jedenkrát denne. Liečba sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku.

Carzap sa môže podávať aj s inými antihypertenzií (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pri rôznych dávkach Carzapu sa zistilo, že pridaním hydrochlorotiazidu sa dosiahne aditívny antihypertenzný účinok.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky.

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, ako napr. u pacientov s možnou objemovou depléciou, sa odporúča zvážiť začiatkovú dávku 4 mg (1/2 tablety Carzap 8 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 Carzapu pacientom s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkým alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede pacienta na liečbu. Carzap 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 dosiahnutie kontroly krvného tlaku u pacientov čiernej pleti môže v porovnaní s pacientmi inej pleti častejšie vyžadovať zvyšovanie dávok Carzapu a 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.

- pre pacientov s hmotnosťou < 50 kg: u pacientov, kde nie je adekvátne kontrolovaný krvný tlak, je možné zvýšiť dávku maximálne na 8 mg jedenkrát denne.
- pre pacientov s hmotnosťou ≥ 50 kg: u pacientov, kde nie je adekvátne kontrolovaný krvný tlak, je možné zvýšiť dávku maximálne na 8 mg jedenkrát denne a potom v prípade potreby na 16 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Dávky nad 32 mg sa u pediatrických pacientov neskúmali.

Väčšinou sa antihypertenzný účinok dosahuje v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou intravaskulárnou objemovou depléciou (napr. pacienti liečení diuretikami, najmä tí, ktorí majú porušenu renálnu funkciu) sa má liečba Carzapom začať pod dôsledným lekárskeym dohľadom a treba zvážiť nižšiu začiatkovú dávku, ako sa dáva zvyčajne (pozri časť 4.4).

Carzap nebol skúmaný u detí s glomerulárnou filtráciou menšou ako 30 ml/min/1,73m² (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti čiernej pleti

Antihypertenzný účinok kandesartanu je menej výrazný u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej farby pleti (pozri časť 5.1).

Deti vo veku do 1 roka a deti vo veku do <6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku 1 rok až do <6 rokov nie je stanovená. Údaje dostupné v súčasnosti sú uvedené v časti 5.1, ale nemožno urobiť žiadne odporúčanie ohľadom dávkovania.

Carzap je kontraindikovaný u detí vo veku do 1 roka (pozri časť 4.3).

Dávkovanie pri srdcovom zlyhávaní

Zvyčajná odporúčaná začiatková dávka Carzapu 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.

Carzap sa môže podávať súbežne s inou liečbou srdcového zlyhávania, vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov, diuretík a digitalisu, alebo s kombináciou týchto liekov. Carzap sa môže podávať súbežne s inhibítorom ACE u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním aj napriek optimálnej štandardnej liečbe srdcového zlyhávania, ak neznášajú liečbu antagonistami mineralokortikoidových receptorov. Kombinácia inhibítora ACE, diuretika šetriaceho draslík a Carzapu sa neodporúča a má sa zvažovať iba po starostlivom vyhodnotení 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 začiatkovej dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Carzapu 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.

Carzap sa má užívať jedenkrát denne spolu s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo 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 do 1 roka (pozri časť 5.3).
- Súbežné používanie Carzapu s liekmi obsahujúcimi aliskiren 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 aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať 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

Podobne ako u iných liekov inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, aj u vnímavých pacientov, liečených Carzapom, sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek.

U hypertonikov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva Carzap, sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových koncentrácií draslíka a kreatinínu. Je málo skúseností s podávaním Carzapu pacientom s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min). U týchto pacientov sa má dávka Carzapu titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní 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 Carzapu sa odporúča monitorovať hladiny kreatinínu a draslíka v sére. Klinické skúšania u pacientov so srdcovým zlyhávaním nezahŕňali pacientov so sérovým kreatinínom > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Pediatrická populácia, vrátane pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE pri srdcovom zlyhávaní

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Carzapu v kombinácii s inhibítorom ACE. Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu mineralokortikoidových receptorov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť 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.

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 preto má dávka Carzapu titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku.

Stenóza renálnej artérie

Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), môžu zvyšovať hladinu urey v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo u pacientov so stenózou artérie zásobujúcej jednu funkčnú obličku.

Transplantácia obličky

Existujú obmedzené klinické dôkazy týkajúce sa používania kandesartanu cilexetilu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu obličiek.

Hypotenzia

Počas liečby Carzapom sa u pacientov so zlyhávaním srdca môže vyskytnúť hypotenzia. Hypotenzia sa tiež môže vyskytnúť u hypertonikov s depléciou intravaskulárneho objemu, ako napr. u pacientov, 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 Carzapom začať pod prísny lekárskym 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 podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Podobne, ako je tomu aj pri iných vazodilatátoroch, u pacientov s hemodynamicky závažnou stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou je 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 Carzapu neodporúča.

Hyperkaliémia

Súbežné podávanie Carzapu s draslík šetriacimi diuretikami, draslíkovými doplnkami, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo s inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. heparín, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére u hypertenzných pacientov. V prípade potreby sa má hladina draslíka monitorovať.

U pacientov so srdcovým zlyhávaním liečených Carzapom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka. Kombinácia ACE inhibítora, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktón) a Carzapu sa neodporúča a má sa starostlivo zvažovať 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 kandesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Všeobecné upozornenia

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyhávaním 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 nemožno vylúčiť. 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 predpísané ako antihypertenzíva alebo predpísané pre ďalšie indikácie.

Gravidita

Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIIRA) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak pokračovanie s AIIIRA terapiou nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú byť prevedené na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba s AIIIRA musí byť okamžite ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

U pacientok po prvej menštruácii treba pravidelne kontrolovať potenciálnu graviditu. Je potrebné pacientky vhodným spôsobom informovať a/alebo prijať opatrenia na zabránenie rizika expozície liekom počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

Upozornenie na pomocné látky

Carzap obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Súbežné použitie draslík šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napr. heparín), môže zvyšovať koncentrácie draslíka. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

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

Pri súbežnom podávaní AIIIRA spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) (tj. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, súbežné užívanie AIIIRA 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 predtým existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zväčšiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa robili len u dospelých pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs 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 dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity pri podávaní ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRA, môžu existovať podobné riziká pre túto skupinu liekov. Ak pokračovanie s terapiou AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú byť prevedené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú 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 alternatívna liečba.

Je známe, že vystavenie AIIRA terapii počas druhého a tretieho trimestra indukuje fetotoxicitu u ľudí (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

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

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť starostlivo sledované, pokiaľ ide o hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú k dispozícii informácie o použití kandesartanu cilexetilu počas dojčenia, Carzap sa neodporúča a dáva sa prednosť alternatívnej liečbe s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, a to najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Carzapom sa môžu objaviť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich účinkov nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, či s vekom pacienta. Výskyt prípadov vysadenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov kandesartanu cilexetilu (3,1 %) bol podobný ako u placebo (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou sa zistilo, že výskyt nežiaducich reakcií kandesartanu cilexetilu, definovaný na základe výskytu nežiaducich udalostí kandesartanu cilexetilu, je najmenej o 1 % vyšší ako u placebo. 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 výskytu použité v tabuľkách v rámci časti 4.8 sú: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračná infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty/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 žľazových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, poruchy funkcie 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 vnímavých pacientov (pozri časť 4.4.)

Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti sa počas terapie kandesartanom cilexetilu nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie bežných laboratórnych parametrov. Podobne ako u iných inhibítorov systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich Carzap 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 kandesartanu cilexetilu sa sledovala u 255 detí a dospievajúcich s hypertenziou vo veku 6 až <18 rokov, v 4-týždňovej klinickej štúdii účinnosti a 1-ročnej otvorenej štúdii (pozri časť 5.1). Takmer vo všetkých triedach orgánových systémov bola frekvencia výskytu nežiaducich účinkov u detí v rozsahu časté/menej časté. Zatiaľ čo povaha a závažnosť nežiaducich účinkov je podobná ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia výskytu všetkých nežiaducich účinkov je vyššia u detí a dospievajúcich, a sú to najmä tieto:

- bolesť hlavy, závraty a infekcie 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 orofaryngálna bolesť je “veľmi častá” (t. j. $\geq 1/10$) u detí; ale žiadny z týchto účinkov nebol hlásený u dospelých. Avšak tieto účinky sú dočasné a patria k rozšíreným detským ochoreniam.

Celkovo sa bezpečnostný profil kandesartanu cilexetilu u pediatrických pacientov významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

Liečba srdcového zlyhávania

Profil nežiaducich účinkov kandesartanu cilexetilu u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním bol konzistentný s farmakológiou lieku a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM, porovnávajúcom kandesartan cilexetilu v dávkach do 32 mg (n=3803) s placebom (n=3796), 21 % pacientov užívajúcich kandesartan cilexetilu a 16,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo, prerušilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli hyperkaliémia, hypotenzia a porucha funkcie obličiek. Tieto udalosti 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 podľa hlásení z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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	Závraty, 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, poruchy funkcie 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 vnímavých pacientov (pozri časť 4.4.)

Laboratórne nálezy

Hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek sú u pacientov s indikáciou srdcového zlyhávania liečených kandesartanom cilexetilu časté. Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového kreatinínu a 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 úvah je pravdepodobné, že hlavnými prejavmi predávkovania môžu byť symptomatická hypotenzia a zvrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie dospelých pacientov 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. izotonického roztoku chloridu sodného. Ak sa uvedenými opatreniami nepodari hypotenzii zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické lieky.

Kandesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Látky pôsobiace na renín-angiotenzín systém, 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. Tiež má úlohu 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 cilexetilu 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 cilexetilu. Kandesartan sa neviaže na iné receptory pre hormóny, ani neblokuje iné receptory pre hormóny, ani 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 angiotenzínu 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. Nie sú náznaky ťažkej alebo zvyraznenej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani syndrómu z vynechania (rebound fenoménu) po vysadení liečby.

Antihypertenzný účinok obvykle nastupuje do 2 hodín od podania jednorazovej dávky kandesartanu 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 kandesartanu cilexetilu jedenkrát denne sa účinné a rovnomerné zníženie tlaku krvi udržiava počas 24 hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi hodnotami tlaku krvi a hodnotami tlaku krvi na konci dávkovacieho intervalu nameranými v rámci intervalu dávkovania.

Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u 1268 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systolický/diastolický) bolo 13,1/10,5 mm Hg pre kandesartanu cilexetil 32 mg podávaný jedenkrát denne a 10/8,7 mm Hg pre draselnú soľ losartanu 100 mg podávanú jedenkrát denne (rozdiel v znížení krvného tlaku 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kombinácia kandesartanu cilexetilu s hydrochlorotiazidom 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 pacientov inej ako čiernej pleti. 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 mm Hg oproti 19/12,7 mm Hg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

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 kandesartanom cilexetilu 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 kandesartanu 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 4937 starších pacientov (vek 70-89 rokov; z toho 21 % vo veku 80 rokov alebo starších) s miernou až stredne ťažkou hypertenziou trvajúcou v priemere 3,7 rokov (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan cilexetilu 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 mm Hg, v kontrolnej skupine zo 167/90 na 149/82 mm Hg. 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 na 1000 pacientorokov v skupine pacientov liečených kandesartanom v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89; 95% CI 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 diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu 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 vyhodnocovali u detí s hypertenziou vo veku 1 až <6 rokov a 6 až <17 rokov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených multicentrických štúdiách so 4-týždňovým rozsahom dávok.

U detí vo veku 1 až <6 rokov bolo 93 pacientov, z ktorých 74% malo ochorenie obličiek, randomizovaných do skupín, kde dostávali perorálnu dávku 0,05, 0,20 alebo 0,40 mg/kg suspenzie kandesartanu cilexetilu jedenkrát denne.

Primárnou analytickou metódou pre zmenu systolického krvného tlaku (SBP) bola metóda slope vo vzťahu k dávke. SBP a diastolický krvný tlak (DBP) poklesol o 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mmHg z východiskovej hodnoty po podaní troch dávok kandesartanu cilexetilu. Avšak nakoľko tu nebola skupina s placebom, skutočná magnitúda účinku na krvný tlak zostáva neurčitá, čo sťažuje vypracovanie záverečného vyhodnotenia vyváženosti prínosu a rizika v tejto vekovej skupine.

U detí vo veku 6 až <17 rokov bolo 240 pacientov randomizovaných do skupín, kde dostávali buď placebo alebo nízke, stredné alebo vysoké dávky kandesartanu cilexetilu v pomere 1: 2: 2: 2. Deti s hmotnosťou < 50 kg dostávali dávky 2, 8, alebo 16 mg kandesartanu cilexetilu jedenkrát denne. Deti s hmotnosťou > 50 kg dostávali dávky 4, 16 alebo 32 mg kandesartanu cilexetilu jedenkrát denne. Kandesartan v súhrnnych dávkach zredukoval SiSBP o 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) a SiDBP ($P = 0,0029$) o 6,6 mmHg z východiskovej hodnoty. V skupine s placebom bola taktiež redukcia o 3,7 mmHg pri SiSBP ($p = 0,0074$) a 1,80 mmHg pri SiDBP ($p = 0,0992$) z východiskovej hodnoty. Napriek veľkému placebo efektu boli všetky individuálne dávky kandesartanu (a všetky dávky súhrnne) štatisticky významne superiórne v porovnaní s placebom. Maximálna odpoveď v redukcii krvného tlaku u detí s hmotnosťou do 50 kg sa dosiahla pri dávkach 8 mg a u detí s hmotnosťou nad 50 kg pri dávkach 16 mg a účinok sa potom ustálil.

Z pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie, bolo 47% čiernej pleti a 29 % bolo ženského pohlavia; vekový priemer $\pm$ SD bol 12,9 $\pm$ 2,6 rokov. U detí vo veku 6 až < 17 rokov bola tendencia menšieho účinku na krvný tlak u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej farby pleti.

Srdcové zlyhávanie

Ako sa ukázalo v programe CHARM – Kandesartan v liečbe srdcového zlyhávania – posúdenie zníženia mortality a morbiditu (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), liečba kandesartanom cilexetilu znižuje mortalitu, redukuje hospitalizáciu z dôvodu srdcového zlyhávania a zlepšuje symptómy u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Tento placeboom kontrolovaný, dvojito zaslepený program klinického skúšania u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (CHF) s funkčným stupňom NYHA II-IV pozostával z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative ($n = 2028$) u pacientov s $LVEF \leq 40\%$ neliečených ACE inhibítorom kvôli intolerancii (hlavne kvôli kašľu, 72%); CHARM-Added ($n = 2548$) u pacientov s $LVEF \leq 40\%$ a liečených ACE inhibítorom a CHARM-Preserved ($n = 3023$) u pacientov s $LVEF > 40\%$. Pacienti s optimálnou liečbou chronického srdcového zlyhávania pri vstupnom vyšetrení boli randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo alebo do skupiny užívajúcej kandesartan cilexetilu (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 cilexetilu (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% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Toto zodpovedá 23% zníženiu relatívneho rizika. Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 33 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % CI: 30,1 až 36,0) a u 40% pacientov dostávajúcich placebo (95 % CI: 37,0 až 43,1), absolútny rozdiel 7 % (95 % CI: 11,2 až 2,8). Aby sa predišlo úmrtiu jediného pacienta z dôvodu kardiovaskulárnej príhody alebo hospitalizácii jediného pacienta kvôli liečbe srdcového zlyhávania potrebovalo liečbu počas trvania štúdie 14 pacientov. Výskyt združeného koncového ukazovateľa celkovej mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane (HR 0,80, 95 % CI: 0,70-0,92, $p = 0,001$). Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 36,6 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % CI: 33,7 až 39,7) a u 42,7% pacientov dostávajúcich placebo (95 % CI: 39,6 až 45,8), absolútny rozdiel 6,0 % (95 % CI: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizácia kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu), ako zložky týchto združených koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom

kandesartanu. Liečba kandesartanom cilexetilu 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 u placebo (HR 0,85; 95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). Toto zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 15%. Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 37,9% pacientov užívajúcich kandesartan (95% CI: 35,2 až 40,6) a u 42,3 % pacientov dostávajúcich placebo (95% CI: 39,6 až 45,1), absolútny rozdiel 4,4% (95% CI: 8,2 až 0,6). Aby sa predišlo úmrtiu jediného pacienta na kardiovaskulárnu prírodu alebo hospitalizácii jediného pacienta kvôli liečbe srdcového zlyhávania potrebovalo liečbu počas trvania štúdie 23 pacientov. Združený koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane (HR 0,87; 95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 42,2% pacientov užívajúcich kandesartan (95% CI: 39,5 až 45,0) a u 46,1% pacientov dostávajúcich placebo (95% CI: 43,4 až 48,9), absolútny rozdiel 3,9% (95% CI: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita ako zložky týchto združených koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartanom cilexetilu 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% CI: 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% CI: 0,79-0,98, $p=0,018$), ako aj v populácii zo všetkých troch štúdií, HR 0,91; (95% CI: 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 beta-blokátory 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 (left ventricular ejection fraction, LVEF $\leq 40\%$) kandesartan znižuje systémovú cievnu rezistenciu a pľúcny kapilárny tlak v zaklínení, 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 cilexetilu konvertuje na aktívne liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po perorálnom podaní roztoku kandesartanu cilexetilu je približne 40%. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s tým istým perorálne podaným 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. Hodnota plochy pod krivkou časovej závislosti koncentrácie kandesartanu v sére (AUC) nie je signifikantne ovplyvnená príjmom potravy.

Kandesartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 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 metabolismu (CYP 2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP 2C9 a CYP 3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* by sa nemala očakávať žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolismus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 alebo CYP 3A4. 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 kandesartanu cilexetilu značeného ^{14}C sa približne 26% podanej dávky vylúči močom ako kandesartan, 7% ako inaktívny metabolit, približne 56% podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10% ako inaktívny metabolit.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

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

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty $C_{\max}$ a AUC kandesartanu približne o 50 % a 70 %; 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 kandesartanu 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 vyhodnocovali u detí s hypertenziou vo veku 1 až <6 rokov a 6 až <17 rokov v dvoch PK štúdiách s jednou dávkou.

U detí vo veku 1 až <6 rokov dostávalo 10 detí s hmotnosťou 10 až <25 kg jednu dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nebola tu žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC súvisiaca s vekom alebo hmotnosťou.

Nezbierali sa žiadne údaje o klírense, preto nie je známe, či je tu možná korelácia medzi klírensom a hmotnosťou/vekom.

U detí vo veku 6 až <17 rokov dostávalo 22 detí jednu dávku 16 mg formou tablety. Nebola tu žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC súvisiaca s vekom. Avšak zdá sa, že hmotnosť významne koreluje s $C_{\max}$ ($p=0,012$) a AUC ($p=0,011$). Nezbierali sa žiadne údaje o klírense, preto nie je známe, či je v tejto populácii možná korelácia medzi klírensom a hmotnosťou/vekom.

U detí >6 rokov bola expozícia podobná ako u dospelých pri tej istej dávke.

U pediatrických pacientov vo veku <1 rok sa farmakokinetika kandesartanu cilexetilu neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz abnormálnej systémovej toxicity alebo toxicity týkajúcej sa cieľového orgánu pri klinicky relevantných dávkach. 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 urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej 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 pokročilých štádiách gravidity sa zaznamenala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

Na základe *in vitro* a *in vivo* testov mutagenity je nepravdepodobné, že by kandesartan pri klinickom používaní vykazoval mutagénnu či klastogénnu aktivitu.

Karcinogenita nebola dokázaná.

V predklinických štúdiách s neonatálnymi a juvenilnými potkanmi s normálnym tlakom spôsoboval kandesartan redukcii telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Tento účinok sa považuje za následok farmakologického účinku kandesartanu, rovnako ako u dospelých zvierat. Pri najnižšej dávke 10 mg/kg bola expozícia kandesartanom medzi 12 a 78-násobkom hladín zistených u detí vo veku 1 až <6 rokov, ktoré dostávali kandesartan cilexetilu v dávke 0,2 mg/kg a 7 až 54-násobkom hladín zistených u detí vo veku 6 až <17 rokov, ktoré dostávali kandesartan cilexetilu v dávke 16 mg. Veľkosť účinku na hmotnosť srdca sa nepozorovala a nebola identifikovaná, bezpečnostná hranica účinku na hmotnosť srdca a klinická relevancia tohto zistenia nie je známa.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón má kritickú úlohu pri vývoji obličiek *in utero*. Ukázalo sa, že blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón vedie k poruche vývoja obličiek u veľmi mladých myší. Podávanie liekov, ktoré priamo účinkujú na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže zhoršiť normálny renálny vývoj. Preto deti mladšie ako 1 rok nemajú dostávať Carzap (pozri časť 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza (E463)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E572)
trietylitrát (E1505)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Alu blister

Veľkosť balenia : 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 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

Zentiva, k. s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Carzap 8 mg: 58/0502/11-S
Carzap 16 mg: 58/0503/11-S
Carzap 32 mg: 58/0504/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. august 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025