

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atacand 8 mg  
Atacand 16 mg  
Atacand 32 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom

8 mg: Každá tableta obsahuje 89,4 mg monohydrátu laktózy.  
16 mg: Každá tableta obsahuje 80,7 mg monohydrátu laktózy.  
32 mg: Každá tableta obsahuje 161,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

8 mg: Okrúhle tablety (s priemerom 7 mm) svetloružovej farby, s ryhou a s označením A/CG na jednej strane a s označením 008 na druhej strane.

16 mg: Okrúhle tablety (s priemerom 7 mm) ružovej farby, s ryhou a s označením A/CH na jednej strane a s označením 016 na druhej strane.

32 mg: Okrúhle tablety (s priemerom 9,5 mm) ružovej farby, s ryhou a s označením A/CL na jednej strane a s označením 032 na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Atacand 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 zhoršenou systolickou funkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 40\%$ ), keď inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) nie sú tolerované alebo ako doplnok k liečbe ACE inhibítormi u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním napriek optimálnej liečbe, keď antagonisty receptorov mineralokortikoidov nie sú tolerované (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková a zvyčajná udržiavacia dávka Atacandu 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.

Atacand sa môže podávať aj s inými antihypertenzívmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pri rôznych dávkach Atacandu sa zistilo, že pridaním hydrochlorotiazidu 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 napr. u pacientov s možnou objemovou depléciou, sa odporúča zvážiť iniciálnu dávku 4 mg (pozri tiež časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane hemodialyzovaných pacientov, sa podáva iniciálna dávka 4 mg. Dávka sa má upraviť v závislosti od reakcie pacienta na liečbu. Klinické skúsenosti s podávaním Atacandu 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 ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede pacienta na liečbu. Atacand 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 tejto skupiny pacientov môže častejšie ako u iných vyžadovať zvyšovanie dávok Atacandu 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.

- U pacientov 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.
- U pacientov 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.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosahuje 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 Atacandom začať pod prísny lekársky dohľadom a je potrebné zvážiť nižšiu začiatkovú dávku, ako je zvyčajná začiatková dávka uvedená vyššie (pozri časť 4.4).

Atacand sa neskúmal u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 menej ako 1 rok až < 6 rokov*

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

#### Dávkovanie pri srdcovom zlyhávaní

Zvyčajná odporúčaná začiatočná dávka Atacandu 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. Atacand možno podávať súbežne s inou liečbou srdcového zlyhávania, vrátane ACE inhibítorov, betablokátorov, diuretík a digitálistu alebo kombinácie týchto liekov. Atacand sa môže podávať súbežne s ACE inhibítorom u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním napriek optimálnej štandardnej liečbe srdcového zlyhávania, keď antagonista receptorov mineralokortikoidov nie sú tolerované. Kombinácia ACE inhibítora, diuretika šetriaceho draslík a Atacandu 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 Atacandu v liečbe srdcového zlyhávania u detí od narodenia do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne.

Atacand sa má užívať jedenkrát denne nezávisle od príjmu potravy.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 Atacandu s liekmi, ktoré obsahujú aliskirén, je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Existujú dôkazy, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS prostredníctvom kombinovaného použitia ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, liečba sa má uskutočniť len pod dohľadom odborníka a za častého sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku. ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

#### Pediatrická populácia, vrátane pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

Atacand sa neskúmal u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pozri časť 4.2).

#### Súbežná liečba ACE inhibítorom pri srdcovom zlyhávaní

Riziko vzniku nežiaducich účinkov, predovšetkým hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť, ak sa Atacand užíva v kombinácii s ACE inhibítorom. Trojkombinácia ACE inhibítora, antagonistu receptora mineralokortikoidov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť pod dohľadom odborníka a za častého sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Hemodialýza

Počas dialýzy môže byť krvný tlak obzvlášť citlivý na blokádu AT<sub>1</sub>-receptora v dôsledku zníženého objemu plazmy a aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón. U dialyzovaných pacientov sa preto má dávka Atacandu titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku.

#### Stenóza renálnej artérie

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

#### Transplantácia obličiek

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

#### Hypotenzia

Počas liečby Atacandom 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 Atacandom začať pod prísny lekárskym dohľadom a je potrebné zväžiť 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 opatnosť.

#### 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 Atacandu neodporúča.

#### Hyperkaliémia

Súbežné podávanie Atacandu 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 Atacandom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Počas liečby Atacandom sa u pacientov so srdcovým zlyhávaním odporúča pravidelné sledovanie hladín draslíka v sére. Kombinácia ACE inhibítora, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktón) a Atacandu 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 cilexetil] 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 cilexetilom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

#### Všeobecne

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 AIIRAs sa nemôže 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.

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

### Gravidita

AIIRA sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak pokračovanie s AIIRA terapiou nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť prevedené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovené 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).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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 podávanie Atacandu a draslík šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad soli 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 AIIRA. Použitie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivo sledovať koncentrácie lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní AIIRA spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (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.

Ako u ACE inhibítorov, 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 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 zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich príhod, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (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 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 musia 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 humánnu fetotoxicitu (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 Atacandu počas dojčenia, Atacand 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 Oplynenie 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 Atacandom občas dochádza k výskytu závratu alebo únavy.

### 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 spojenej 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
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	Závraty/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Intestinálny angioedém, nauzea
	Neznáme	Hnačka

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hodnoty pečeneých 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 Atacandom nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie bežných laboratórných parametrov. Podobne ako u iných inhibítorov systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich Atacand nie sú potrebné žiadne rutinné kontroly laboratórných 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 dospelých 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 rozličných triedach orgánových systémov sa frekvencia nežiaducich udalostí u detí pohybovala v rozmedzí časté/menej časté. Kým povaha a závažnosť nežiaducich udalostí je podobná ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia všetkých nežiaducich udalostí je vyššia u detí a dospelých, 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.
- Sínusová 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 ochorenia, ktoré sa vyskytujú v detstve často.

Celkový profil bezpečnosti kandesartanu cilexetilu u pediatrických pacientov sa významne neodlišuje od profil bezpečnosti u dospelých.

#### *Liečba srdcového zlyhávania*

Profil nežiaducich účinkov Atacandu u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním bol konzistentný s farmakológiou lieku a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM, porovnávajúcom Atacand v dávkach do 32 mg (n=3803) s placebom (n=3796), 21 % pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil 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.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
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	Intestinálny angioedém, nauzea
	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 Atacandom 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 závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie dospelého 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 s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je potrebné doplniť plazmatický objem infúziou napr. 0,9 % roztoku chloridu sodného. Ak sa uvedenými opatreniami nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

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 hypertrofiie 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 (AT<sub>1</sub>).

#### 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 hydrolyzy esteru. Kandesartan je AIIA a vykazuje selektivitu voči AT<sub>1</sub> 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 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 AT<sub>1</sub> 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. 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 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 skúšaníach 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 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 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 štúdiu u hypertonikov s diabetom 2. typu a s mikroalbuminúriou antihypertenzná liečba kandesartanom 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 kandesartanu cilexetilu, podávaného jedenkrát denne v dávke 8-16 mg (priemerná dávka 12 mg), na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotil v randomizovanej klinickej štúdiu u 4937 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 mm Hg, 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/1000 pacientorokov v skupine pacientov liečených kandesartanom, v porovnaní s 30 prípadmi/1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89; 95 % CI 0,75 až 1,06,  $p=0,19$ ).

Dve veľké randomizované, kontrolované štúdie (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 ACE inhibítora s blokátorom receptora angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia uskutočnená u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo s diabetes mellitus 2. typu s preukázaným poškodením cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabeticou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali žiadny významný pozitívny vplyv na obličky a/alebo kardiovaskulárne výsledky a mortalitu, pozorovalo sa však zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie v porovnaní s monoterapiou. Vzhľadom na ich podobné farmakodynamické vlastnosti tieto výsledky sú dôležité aj pre iné ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola štúdia navrhnutá tak, aby skúmala prínos pridania aliskirénu k štandardnej liečbe ACE inhibítormi alebo blokátormi receptora angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo s obidvoma. Štúdia bola ukončená predčasne z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov. Kardiovaskulárne úmrtie a mozgová príhoda sa vyskytovali početne častejšie v skupine s aliskirénom ako v skupine s placebom a skúmané nežiaduce príhody a závažné nežiaduce príhody (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) boli hlásené častejšie v skupine s aliskirénom ako v skupine s placebom.

### 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 štúdiách s 4 týždne trvajúcim nastavením dávky.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov bolo 93 pacientov, z ktorých 74 % malo ochorenie obličiek, randomizovaných na liečbu perorálnou dávkou suspenzie kandesartanu cilexetilu v dávke 0,05, 0,20 alebo 0,40 mg/kg jedenkrát denne. Primárnou metódou analýzy bol pokles 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 kandesartanu cilexetilu. Keďže nebola placebová skupina, skutočný rozsah účinku na krvný tlak je stále neistý, čo sťažuje presvedčivé posúdenie rovnováhy 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 kandesartanu cilexetilu v pomere 1: 2: 2: 2. U detí s hmotnosťou < 50 kg boli dávky kandesartanu cilexetilu 2, 8 alebo 16 mg jedenkrát denne. U detí s hmotnosťou > 50 kg boli dávky kandesartanu cilexetilu 4, 16 alebo 32 mg jedenkrát denne. Kandesartan v kombinovaných dávkach znížil SiSBD (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 účinku placebo všetky individuálne dávky kandesartanu (a všetky kombinované dávky) boli významne významnejšie ako placebo. Maximálna odpoveď pri znižovaní krvného tlaku u detí do a nad 50 kg sa dosiahla pri dávkach 8 mg a 16 mg, v tomto poradí, a účinok sa ustálil po tomto bode.

47 % zaradených pacientov boli pacienti čiernej pleti a 29 % bolo žien; priemerný vek +/- SD bol 12,9 +/- 2,6 rokov. U detí vo veku 6 až < 17 rokov bol trend menšieho vplyvu na krvný tlak u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti.

### Srdcové zlyhávanie

Ako sa ukázalo v programe CHARM – Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, liečba kandesartanom cilexetilom znižuje mortalitu, redukuje hospitalizáciu 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=2028) u pacientov s LVEF ≤ 40 % neliečených ACE inhibítorom kvôli intolerancii (hlavne kvôli kašľu, 72 %); CHARM-Added (n=2548) u pacientov s LVEF ≤ 40 % a liečených ACE inhibítorom a CHARM-Preserved (n=3023) 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 % 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). Na predídenie úmrtiu jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácii jedného 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 tohto združeného koncového ukazovateľa prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartanom 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 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). Na zabránenie úmrtia jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácie jedného 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 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 % 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 všetkých troch štúdiách, HR 0,91; (95 % CI 0,83-1,00,  $p=0,055$ ).

Priaznivé účinky kandesartanu boli podobné bez ohľadu na vek, pohlavie a súběžnú liečbu. Kandesartan bol účinný aj u pacientov, užívajúcich súběžne 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 (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 cilexetil 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. 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 (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 metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro*, by sa nemala očakávať 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 kandesartanu cilexetilu značeného <sup>14</sup>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 Atacandu 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 %. 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 ťažkým renálnym poškodením.

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 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 hmotnosťou 10 až < 25 kg jednorazovú dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nezistila sa žiadna korelácia medzi  $C_{max}$  a AUC a vekom alebo hmotnosťou. Nezozbierali sa žiadne údaje o klírense, a preto nie je známa možnosť korelácie medzi klírensom a hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

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

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

Farmakokinetika kandesartanu 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 Atacandu. 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 predklinických štúdiách u normotenzných novorodených potkanov a mláďat spôsobil kandesartan zníženie telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Rovnako ako u dospelých zvierat, tieto účinky sa 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, bezpečnostné rozmedzie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam tohto zistenia nie sú známe.

V pokročilých štádiách breživosti 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 Atacandu nebola dokázaná.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji obličiek *in utero*. Preukázalo sa, že blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému 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 menej ako 1 rok nemajú užívať Atacand (pozri časť 4.3).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

vápenatá soľ karmelózy  
hyprolóza  
červenohnedý oxid železitý (E172)  
monohydrát laktózy  
stearát horečnatý  
kukuričný škrob  
makrogol

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blister obsahujúci 7, 14, 28, 30, 56, 90 a 98 tabliet.

HDPE fľaša s obsahom 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Atacand 8 mg: 58/0152/99-S

Atacand 16 mg: 58/0153/99-S

Atacand 32 mg: 58/0018/05-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

Atacand 8 mg: 20. októbra 1999

Atacand 16 mg: 20. októbra 1999

Atacand 32 mg: 28. januára 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2.apríla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.