

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Candesartan ratiopharm 4 mg
Candesartan ratiopharm 8 mg
Candesartan ratiopharm 16 mg
Candesartan ratiopharm 32 mg

Tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Candesartan ratiopharm 4 mg: každá tableta obsahuje 4 mg kandesartanu cilexetilu.
Candesartan ratiopharm 8 mg: každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu.
Candesartan ratiopharm 16 mg: každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu.
Candesartan ratiopharm 32 mg: každá tableta obsahuje 32 mg kandesartanu cilexetilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Candesartan ratiopharm 4 mg: každá tableta obsahuje 133,80 mg monohydrátu laktózy.
Candesartan ratiopharm 8 mg: každá tableta obsahuje 129,80 mg monohydrátu laktózy.
Candesartan ratiopharm 16 mg: každá tableta obsahuje 121,80 mg monohydrátu laktózy.
Candesartan ratiopharm 32 mg: každá tableta obsahuje 243,60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Candesartan ratiopharm 4 mg sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným C4 na tej istej strane.

Candesartan ratiopharm 8 mg sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným C8 na tej istej strane.

Candesartan ratiopharm 16 mg sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným C16 na tej istej strane.

Candesartan ratiopharm 32 mg sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným C32 na tej istej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Candesartan ratiopharm je indikovaný na:

Liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov.

Liečbu hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku 6 až <18 rokov.

Liečbu dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním a poruchou systolickej funkcie ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$), ak neznášajú liečbu inhibítormi ACE, alebo ako prídavná liečba k inhibítormi

angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) u pacientov so symptomatickým zlyháváním srdca aj napriek optimálnej liečbe, ak neznášajú liečbu antagonistami mineralokortikoidových receptorov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková dávka a zvyčajná udržiavacia dávka Candesartanu ratiopharm je 8 mg jedenkrát denne. Maximálny antihypertenzný účinok sa dosiahne v priebehu 4 týždňov. U niektorých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne pod kontrolou, sa môže dávka zvýšiť na 16 mg jedenkrát denne a až na maximum 32 mg jedenkrát denne. Liečba sa má upraviť v závislosti od odpovede krvného tlaku. Candesartan ratiopharm sa môže taktiež podávať s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pridanie hydrochlorotiazidu preukázalo dodatočný antihypertenzný účinok pri rôznych dávkach Candesartanu ratiopharm.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je na začiatku liečby potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pacienti so zníženým intravaskulárnym objemom

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

Porucha funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane hemodialyzovaných pacientov, sa podáva začiatková dávka 4 mg. Dávka sa má upraviť v závislosti od reakcie na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo so zlyháváním obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede na liečbu. Candesartan ratiopharm 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 ostatnými pacientmi nižší. Preto na dosiahnutie kontroly krvného tlaku u pacientov čiernej pleti sa môže častejšie, ako u iných pacientov, vyžadovať zvýšenie dávky Candesartanu ratiopharm 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 hmotnosťou < 50 kg: u pacientov, u ktorých nie je adekvátne kontrolovaný krvný tlak, je možné zvýšiť dávku maximálne na 8 mg jedenkrát denne.
- u pacientov s hmotnosťou ≥ 50 kg: u pacientov, u ktorých 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.

Antihypertenzný účinok sa dosiahne väčšinou v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. pacienti liečení diuretikami, najmä tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek) sa má liečba kandesartanom začať pod dôsledným lekárskeym dohľadom a treba zvážiť nižšiu začiatočnú dávku, ako je všeobecne odporúčaná začiatočná dávka (pozri časť 4.4).

Kandesartan nebol skúmaný u detí s glomerulárnou filtráciou nižšou 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 menej ako 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 nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom dávkovania.
- Kandesartan je kontraindikovaný u detí vo veku do 1 roka (pozri časť 4.3).

Dávkovanie pri srdcovom zlyhávaní

Zvyčajná odporúčaná počiatočná dávka Candesartanu ratiopharm 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). Posudzovanie pacientov so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať posúdenie renálnej funkcie, vrátane sledovania kreatinínu a draslíka v sére. Candesartan ratiopharm sa môže podávať s inou terapiou srdcového zlyhávania, vrátane ACE inhibítorov, betablokátorov, diuretík a digitálistu alebo s kombináciou týchto liekov. Candesartan ratiopharm sa môže podávať s inou liečbou srdcového zlyhávania, vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov, diuretík a digitálistu, alebo s kombináciou týchto liekov. Candesartan ratiopharm 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 Candesartanu ratiopharm 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 začiatočnej dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Candesartanu ratiopharm sa v liečbe srdcového zlyhávania u detí vo veku od narodenia do 18 rokov nestanovila. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Candesartan ratiopharm sa má užívať jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

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 Candesartanu ratiopharm s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované

u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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.

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.

Porucha funkcie obličiek

Podobne ako u iných látok, ktoré inhibujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, u vnímavých pacientov, liečených Candesartanom ratiopharm sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek.

Ak sa Candesartan ratiopharm podáva pacientom s hypertenziou a s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie sérových hladín draslíka a kreatinínu. Je len málo skúseností u pacientov s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek a so zlyhávaním obličiek (klírens kreatinínu $< 15 \text{ ml/min}$). U týchto pacientov sa má dávka Candesartanu ratiopharm titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku.

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

Pediatrická populácia vrátane pediatrických pacientov s poškodením funkcie obličiek

Candesartan ratiopharm sa neskúmal u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba ACE inhibítorom pri srdcovom zlyhávaní

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Candesartanu ratiopharm 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. Preto sa má u hemodialyzovaných pacientov dávka Candesartanu ratiopharm titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku.

Stenóza renálnej artérie

Lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptorov pre angiotenzín II (AIIIRA), môžu zvyšovať hladinu močoviny v krvi a kreatinínu v sére pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie, alebo u pacientov so stenózou artérie zásobujúcej solitárnu obličku.

Transplantácia obličky

O použití Candesartanu ratiopharm u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu obličky, existujú obmedzené klinické dôkazy.

Hypotenzia

Počas liečby Candesartanom ratiopharm sa môže u pacientov so zlyhávaním srdca vyskytnúť hypotenzia. Môže sa tiež vyskytnúť u pacientov s hypertenziou a s depléciou intravaskulárneho objemu, ako sú tí, 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. pacienti liečení diuretikami, najmä tí s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba Candesartanom ratiopharm začať pod prísny lekársky dohľadom a má sa zvážiť nižšia začiatková dávka (pozri časť 4.2).

Anestézia a chirurgický zákrok

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Podobne ako je tomu aj pri iných vazodilatanciách, je potrebná opatrnosť u pacientov s hemodynamicky závažnou stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne, alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom všeobecne nedosahujú pozitívne výsledky pri podávaní antihypertenzív, pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa u týchto pacientov podávanie Candesartanu ratiopharm neodporúča.

Hyperkaliémia

Súbežné užívanie Candesartanu ratiopharm s draslík šetriacimi diuretikami, doplnkami draslíka, náhradami solí obsahujúcimi draslík, alebo s inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže viesť u pacientov s hypertenziou k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Monitorovanie draslíka má prebiehať podľa potreby.

U pacientov so srdcovým zlyhávaním liečených Candesartanom ratiopharm sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín draslíka v sére. Kombinácia ACE inhibítora, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktónu) a Candesartanu ratiopharm sa neodporúča a má sa zvažovať iba po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

Všeobecné

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia 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), bola liečba inými liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou, alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek. Možnosť podobného pôsobenia blokátorov receptorov pre angiotenzín II 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 pôsobením iných liekov so schopnosťou znižovať krvný tlak zvýšiť, či už sú predpísané na znižovanie tlaku krvi alebo na iné indikácie.

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Gravidita

Podávanie AIIIRA (antagonistov receptorov pre angiotenzín II) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa pokračovanie v liečbe AIIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť sa majú previesť na inú antihypertenznú liečbu so stanoveným bezpečnostným profilom na užívanie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIIRA sa musí ihneď ukončiť, a ak aj 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 lieku počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických farmakokinetických štúdiách sa skúmali zlúčeniny ako hydrochlorotiazid, warfarín, digoxín, perorálne kontraceptíva (t. j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipín a enalapril. S týmito liekmi sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Súbežné podávanie draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, alebo iných liekov (napr. heparínu, kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu draslíka môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Má sa zvoliť vhodné sledovanie draslíka (pozri časť 4.4).

Pozorovalo sa reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita počas súbežného podávania lítia a inhibítorov ACE. Podobný účinok sa môže objaviť u antagonistov receptorov pre angiotenzín II. Užívanie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Ak sa takáto kombinácia ukáže ako nevyhnutná, odporúča sa starostlivé sledovanie koncentrácie lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní antagonistov receptorov pre angiotenzín II spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t. j. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (>3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Čo sa týka ACE inhibítorov, súbežné užívanie antagonistov receptorov pre angiotenzín II a NSAID môže viesť ku zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s pre-existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších pacientov. Pacienti sa majú adekvátne hydratovať a ihneď po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch treba zvážiť sledovanie renálnych funkcií.

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).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa robili len u dospelých pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie antagonistov receptorov pre angiotenzín II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie antagonistov receptorov pre angiotenzín II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; napriek tomu sa malé zvýšenie rizika nedá vylúčiť. Napriek tomu, že nie sú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRA (antagonistami receptorov pre angiotenzín II), pre túto triedu liekov môže existovať podobné riziko. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, je potrebné pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade, že sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa musí ihneď prerušiť a, ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

O expozícii AIIRA počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môžu vyvolať fetotoxicitu u ľudí (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, spomaliť osifikáciu lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky.

Deti matiek, ktoré užívali AIIRA, sa majú starostlivo sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pre nedostatok dostupných informácií o užívaní Candesartanu ratiopharm počas dojčenia sa užívanie Candesartanu ratiopharm neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak ide o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu je potrebné mať na pamäti, že počas liečby Candesartanom ratiopharm sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce reakcie mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich udalostí nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, či s vekom pacienta. Výskyt prípadov vysadenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí s kandesartanom cilexetiom (3,1%) bol podobný ako s placebom (3,2%).

Súhrnnou analýzou údajov z klinických štúdií u pacientov s hypertenziou sa nežiaduce reakcie s kandesartanom cilexetiom definovali na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartanom cilexetiom najmenej o 1% vyššieho ako s placebom. Podľa tejto definície sú najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami závrat/vertigo, bolesť hlavy a respiračné infekcie.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky získané z klinických štúdií a post-marketingových skúseností.

Frekvencie výskytu použité v tejto tabuľke v 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
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	Nauzea, intestinálny angioedém
	Neznáme	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	zvýšenie pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	angioneurotický edém, vyrážka, urtikária, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	porucha funkcie obličiek, vrátane renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti sa počas liečby Candesartanom ratiopharm nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie rutinných laboratórnych parametrov.

Podobne ako u iných inhibítorov systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich Candesartan ratiopharm nie je zvyčajne potrebné žiadne rutinné sledovanie laboratórnych parametrov. Avšak pacientom s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné sledovanie hladín 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 hodnotiacej účinnosť a 1-ročnej otvorenej štúdii (pozri časť 5.1).

Takmer vo všetkých triedach orgánových systémov bola frekvencia výskytu nežiaducich udalostí u detí

v rozsahu časté/menej časté. Zatiaľ čo povaha a závažnosť nežiaducich účinkov sú podobné ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia výskytu všetkých nežiaducich udalostí je vyššia u detí a dospievajúcich, a to najmä:

- Bolesť hlavy, závrat a infekcia horných dýchacích ciest sú „veľmi časté“ (t. j. $\geq 1/10$) u detí a „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u dospelých.
- Kašeľ je „veľmi častý“ (t. j. $> 1/10$) 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 je „častá“ (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 Candesartanu ratiopharm u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním bol konzistentný s farmakologickým profilom lieku a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM, porovnávajúcom kandesartan cilexetil v dávkach do 32 mg (n=3 803) s placebom (n=3 796), 21% pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil a 16,1% pacientov, ktorí dostávali placebo, prerušilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli hyperkaliémia, hypotenzia a porucha funkcie obličiek. Tieto udalosti boli častejšie u pacientov starších ako 70 rokov, diabetikov alebo jedincov dostávajúcich aj iné lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, najmä ACE inhibítory a/alebo spironolaktón.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky získané z klinických štúdií a post-marketingových skúseností.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	hyperkaliémia
	Veľmi zriedkavé	hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	závrat, bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	nauzea
	Neznáme	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	zvýšenie pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	angioneurotický edém, vyrážka, urtikária, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek, vrátane renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

Laboratórne nálezy

Hyperkaliémia a poškodenie renálnych funkcií sú časté u pacientov ktorí sa liečia Candesartanom ratiopharm na indikáciu srdcového zlyhávania. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín kreatinínu a draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Na základe farmakologických účinkov lieku sa dá usudzovať, že hlavnými prejavmi predávkovania môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V individuálnych hláseniach o predávkovaní (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie dospelého pacienta bez ťažkostí.

Liečba

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne prejavy. Pacienta je treba uložiť do ležiacej polohy so zdvihnutými dolnými končatinami. Ak to nepostačuje, je nutné infúziou doplniť objem plazmy napr. izotonickým fyziologickým roztokom. Keď sa uvedenými opatreniami hypotenzia nepodarí 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 má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie, srdcového zlyhávania a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má dôležitý význam aj v patogenéze hypertrofie a poškodenia koncových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí, stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT₁).

Farmakodynamický efekt

Kandesartan cilexetil je prekursorom lieku, vhodným na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo konvertuje na aktívnu látku kandesartan v dôsledku hydrolýzy esteru. Kandesartan je antagonist receptoru pre angiotenzín II. Vykazuje vysokú 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 substancie P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan s ACE inhibítormi, bol výskyt kašľa nižší u pacientov, ktorí dostávali kandesartan cilexetil. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny ani iónové kanály, ktoré sú dôležité v regulačných procesoch kardiovaskulárneho systému. Výsledkom antagonistického pôsobenia na AT₁ receptory angiotenzínu II je zvýšenie plazmatickej aktivity renínu, koncentrácie angiotenzínu I a II závislé na dávke, a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou vyvoláva kandesartan dlhodobé, na dávke závislé zníženie artériového tlaku krvi. Antihypertenzný účinok je dôsledkom zníženia systémovej periférnej rezistencie bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nepozorujú sa žiadne známky závažnej, alebo zvýraznenej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani tzv. rebound účinok po vysadení liečby.

Antihypertenzný účinok obyčajne nastupuje do 2 hodín od podania jednorazovej dávky kandesartanu cilexetilu. Pri kontinuálnej liečbe v ľubovoľnej dávke sa maximálne zníženie tlaku krvi zvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržuje sa počas dlhodobej liečby.

Výsledky meta-analýzy poukázali na skutočnosť, že priemerný prídavný účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg raz denne bol nízky. Berúc do úvahy inter-individuálnu variabilitu, u niektorých pacientov sa dá očakávať vyšší ako priemerný účinok. Podaním kandesartanu cilexetilu raz denne sa účinné a plynulé zníženie tlaku krvi udržiava počas 24 hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi hodnotami TK a hodnotami TK na konci dávkovacieho intervalu nameranými medzi podaním jednotlivých dávok. Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaníach u 1268 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou. Redukcia krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systola/diastola) bola 13,1/10,5 mmHg pre kandesartan cilexetil 32 mg podaný raz denne a 10,0/8,7 mmHg pre draselnú soľ losartanu 100 mg podanú raz denne (rozdiel v redukcii krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kombinácia kandesartanu cilexetilu s hydrochlorotiazidom má aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. Zvýšený antihypertenzný účinok sa taktiež pozoroval pri kombinácii kandesartanu 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 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou, bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom významne nižšie u pacientov čiernej pleti ako u ostatných pacientov (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a ani nemení ani nezrýchľuje glomerulárnu filtráciu, zatiaľ čo renálna cievná rezistencia a filtračná frakcia sú znížené. V trojmesačnej klinickej štúdii u hypertonikov s diabetom mellitus 2. typu a s mikroalbuminúriou zredukovala antihypertenzná medikácia kandesartanom cilexetilom vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín : priemerne 30%, 95%-ný konfidenčný interval: 15 až 42%). V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o vplyve kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 diabetickou 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 diabetickou 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 inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia - hypertenzia

Antihypertenzné účinky kandesartanu boli hodnotené 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. Systolický krvný tlak (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, pretože 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. Maximálny účinok pri znižovaní krvného tlaku u detí pod a nad 50 kg bol dosiahnutý pri dávkach 8 mg a 16 mg, a po týchto hodnotách bol už účinok vyrovnaný.

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 – Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, liečba kandesartanom cilexetilom znižuje mortalitu, znižuje počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania a zlepšuje symptómy u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Táto placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca s funkčným stupňom NYHA II-IV pozostávala z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) u pacientov s LVEF

$\leq 40\%$ neliečených ACE inhibítorom pre intoleranciu (hlavne kvôli kašľu, 72%); CHARM-Added (n=2 548) u pacientov s LVEF $\leq 40\%$ liečených ACE inhibítorom a CHARM-Preserved (n=3 023) u pacientov s LVEF $> 40\%$. Pacienti s optimálnou základnou terapiou boli randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo alebo do skupiny užívajúcej kandesartan cilexetil (v dávke od 4 mg alebo 8 mg raz denne do 32 mg raz denne alebo v najvyššej tolerovanej dávke, s priemernou dávkou 24 mg) s mediánom sledovania 37,7 mesiacov. Po šiestich mesiacoch liečby 63% pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil (89%) bolo na cieľovej dávke 32 mg.

V štúdií CHARM-Alternative bol združený koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhaniu významne znížený pri kandesartane v porovnaní s placebom (hazard ratio (HR) 0,77 (95%CI: 0,67 až 0,89, $p<0,001$). Toto zodpovedá 23% relatívnemu zníženiu rizika. Tento koncový parameter dosiahli pacienti s kandesartanom v 33,0% (95%CI: 30,1 až 36,0) a pacienti s placebom v 40,0% (95%CI: 37,0 až 43,1), absolútny rozdiel 7,0% (95%CI: 11,2 až 2,8). Na predchádzanie úmrtiu jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácie kvôli liečbe srdcového zlyhávania bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 14 pacientov.

Združený koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvá hospitalizácia kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol tiež významne znížený pri kandesartane, HR 0,80 (95%CI: 0,70 až 0,92, $p=0,001$). Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 36,6% pacientov s kandesartanom (95%CI: 33,7 až 39,7) a u 42,7% pacientov s placebom (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 kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu významne znížený pri kandesartane v porovnaní s placebom HR 0,85 (95%CI: 0,75 až 0,96, $p=0,011$). Toto zodpovedá relatívnemu zníženiu rizika o 15%. Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 37,9% pacientov s kandesartanom (95%CI: 35,2 až 40,6) a u 42,3% pacientov s placebom (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 kvôli liečbe srdcového zlyhávania bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 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 až 0,98, $p=0,021$). Tento koncový ukazovateľ sa zaznamenal u 42,2% pacientov s kandesartanom (95%CI: 39,5 až 45,0) a u 46,1% pacientov s placebom (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 nedosiahla štatisticky významná redukcia v združenom koncovom ukazovateli kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu HR 0,89 (95%CI: 0,77 až 1,03, $p=0,118$).

Mortalita zo všetkých príčin nebola štatisticky významná 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 až 0,98, $p=0,018$) ako aj všetkých troch štúdiách HR 0,91 (95%CI: 0,83 až 1,00, $p=0,055$).

Priaznivý účinok kandesartanu na kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizáciu kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu bol podobný bez ohľadu na vek, pohlavie a súbežnú liečbu. Kandesartan bol účinný aj u pacientov, súbežne užívajúcich 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 zlyhávaním a zníženou systolickou funkciou ľavej komory (LVEF $\leq 40\%$) kandesartan znižuje systémovú cievnu rezistenciu a pľúcny kapilárny tlak v zaklínení, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu a koncentráciu angiotenzínu II a znižuje hladiny aldosterónu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní sa kandesartan cilexetil konvertuje na účinné liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po perorálnom podaní roztoku kandesartanu cilexetilu je približne 40%. Relatívna biologická dostupnosť liekovej formy tablety 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 ovplyvnená príjmom potravy.

Kandesartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 99%). Zjavný distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa prevažne vylučuje v nezmenenej forme močom a žľou, a iba v menšom rozsahu sa eliminuje v pečeni (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú žiadny účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov z *in vitro* štúdií sa *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 cytochrómu P450, neočakávajú žiadne interakcie. Terminálny polčas eliminácie kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota renálneho klírensu je približne 0,19 ml/min/kg. Renálna eliminácia kandesartanu prebieha mechanizmom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie. Po perorálnom podaní kandesartanu cilexetilu značeného ^{14}C , približne 26% podanej dávky sa vylúči močom ako kandesartan, 7% ako inaktívny metabolit, pričom približne 56% 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} a AUC kandesartanu zvýšené približne o 50%, resp. 80% v porovnaní s mladšími jedincami. Avšak, odpoveď tlaku krvi a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky Candesartanu ratiopharm mladým a starším jednotlivcom sú podobné (pozri časť 4.2).

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, u pacientov s miernym až stredným stupňom poruchy funkcie obličiek sa po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty C_{max} a AUC kandesartanu o približne 50% a 70% v uvedenom poradí; avšak $t_{1/2}$ nebol zmenený. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o približne 50% a 110% v uvedenom poradí. Terminálny $t_{1/2}$ bol u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek približne dvojnásobný. AUC kandesartanu u pacientov, ktorí sa podrobujú hemodialýze, je podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

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

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

Pri klinicky relevantných dávkach neexistuje žiadny dôkaz o abnormálnej systémovej či cielenej orgánovej toxicite. V predklinických bezpečnostných štúdiách vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval redukcii parametrov červeného krvného obrazu (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly; zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom môžu byť sekundárne pri hypotenznom účinku vedúcom k alteráciám renálnej perfúzie.

Kandesartan môže tiež vyvolať hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sa považujú za dôsledok farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá sa, že by hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek bola klinicky relevantná pri použití terapeutických dávok kandesartanu u ľudí.

V predklinických štúdiách u normotenzných neonatálnych a juvenilných potkanov spôsobil 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 cilexetil v dávke 0,2 mg/kg a 7 až 54-násobkom hladín zistených u detí vo veku 6 až <17 rokov, ktoré dostávali kandesartan cilexetil 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.

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 použití vykazoval mutagénnu či klastogénnu aktivitu.

Karcinogenita sa nedokázala.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxylpropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
trietyléster kyseliny citrónovej

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky sa uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-PVDC/Alu blister.

Veľkosť balenia: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabliet.

Duma Twist-off HDPE fľaška s PP uzáverom

Veľkosť balenia: 100, 250 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetky nepoužívané lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Candesartan ratiopharm 4 mg: 58/0522/10-S

Candesartan ratiopharm 8 mg: 58/0523/10-S

Candesartan ratiopharm 16 mg: 58/0524/10-S

Candesartan ratiopharm 32 mg: 58/0525/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. august 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. jún 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025