

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Karbis 4 mg tablety  
Karbis 8 mg tablety  
Karbis 16 mg tablety  
Karbis 32 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4 mg kandesartanu cilexetilu.  
Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu.  
Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu.  
Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartanu cilexetilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	4 mg tablety	8 mg tablety	16 mg tablety	32 mg tablety
Laktóza	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

4 mg tablety: biele okrúhle mierne bikonvexné tablety s priemerom 7 mm, s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami.

8 mg tablety: svetloružové okrúhle mierne bikonvexné tablety s priemerom 7 mm, s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami.

16 mg tablety: svetloružové okrúhle mierne bikonvexné tablety s priemerom 7 mm, s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami.

32 mg tablety: svetloružové okrúhle mierne bikonvexné tablety s priemerom 9 mm, s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Karbis je indikovaný na:

- liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.
- liečbu hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku 6 až < 18 rokov.
- liečbu dospelých pacientov so zlyhávaním srdca a zhoršenou systolickou funkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 40\%$ ), ak neznašajú liečbu inhibítormi ACE, alebo ako prídavná liečba k inhibítorm ACE u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca aj napriek optimálnej liečbe, ak neznašajú liečbu antagonistami mineralokortikoidných receptorov (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 Karbisu je 8 mg jedenkrát denne. Maximum antihypertenzného účinku sa dosiahne v priebehu 4 týždňov. U niektorých pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, sa dávka môže zvýšiť na 16 mg jedenkrát denne a maximálne 32 mg jedenkrát denne. Liečba sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku.

Karbis sa môže podávať aj v kombinácii s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pri rôznych dávkach Karbisu 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 hypotenzie, ako napr. u pacientov s možnou objemovou depléciou, sa odporúča zvážiť začiatkovú dávku 4 mg (pozri časť 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

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

### *Pacienti s poruchou 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 na liečbu. Karbis je kontraindikovaný pacientom 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 zvýšenie dávok Karbisu a súbežne podávaných liekov (pozri časť 5.1).

### *Pediatrická populácia*

#### *Deti a dospievajúci vo veku od 6 až < 18 rokov:*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg jedenkrát denne.

- Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg: pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, možno dávku zvýšiť na maximálne 8 mg jedenkrát denne.
- Pacienti s hmotnosťou  $\geq$  50 kg: pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, možno dávku zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne a v prípade potreby až na 16 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Dávky nad 32 mg sa neskúmali u pediatrických pacientov.

Maximum antihypertenzného účinku sa dosiahne v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. pacienti liečení diuretikami a najmä s poruchou funkcie obličiek), sa má liečba Karbisom začať pod prísny lekársky dohľadom a má sa zvážiť nižšia začiatková dávka, ako je zvyčajná začiatková dávka uvedená vyššie (pozri časť 4.4).

Karbis 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 nebola stanovená.
- V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.
- Karbis je kontraindikovaný u detí vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 4.3).

Dávkovanie pri zlyhávaní srdca

Zvyčajná odporúčaná začiatková dávka Karbisu 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 zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať hodnotenie funkcie obličiek vrátane monitorovania kreatinínu a draslíka v sére. Karbis sa môže podávať s inou liečbou zlyhávania srdca vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov, diuretík a digitálistu, alebo s kombináciou týchto liekov. Karbis sa môže podávať súbežne s inhibítorom ACE u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca napriek optimálnej štandardnej liečbe zlyhávania srdca, ak neznašajú liečbu antagonistami mineralokortikoidných receptorov. Kombinácia inhibítora ACE, diuretika šetriaceho draslík a Karbisu sa neodporúča a má sa zvažovať len po starostlivom vyhodnotení možných prínosov a rizík (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

*Osobitné skupiny pacientov*

Nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky u starších pacientov alebo u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu alebo s poruchou funkcie obličiek alebo ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Karbisu v liečbe zlyhávania srdca u detí od narodenia do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Karbis sa užíva jedenkrát denne nezávisle od jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená stravou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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).

Závažná porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.

Deti vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 5.3).

Súbežné používanie Karbisu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

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

Porucha funkcie obličiek

Tak ako pri iných liekoch inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa dajú u náchylných pacientov liečených Karbisom očakávať zmeny vo funkcii obličiek.

U hypertonikov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva Karbis, sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových koncentrácií draslíka a kreatinínu. Skúsenosti s podávaním pacientom s veľmi závažnou poruchou funkcie obličiek a s konečným štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 15 \text{ ml/min}$ ) sú obmedzené. U týchto pacientov sa má dávka Karbisu titrovať opatrne, pri dôkladnom monitorovaní krvného tlaku.

Sledovanie pacientov so zlyhávaním srdca 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 Karbisu sa odporúča monitorovať hladiny kreatinínu a draslíka v sére. Klinické skúšania u pacientov so zlyhávaním srdca nezahŕňali pacientov so sérovým kreatinínom  $> 265 \text{ } \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

### Použitie u pediatrických pacientov, vrátane pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

### Súbežná liečba inhibítorom ACE pri zlyhávaní srdca

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Karbisu 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 užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Hemodialýza

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

### Stenóza renálnej artérie

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

### Transplantácia obličiek

S podávaním Karbisu pacientom po nedávno vykonanej transplantácii obličiek nie sú žiadne skúsenosti.

### Hypotenzia

Počas liečby Karbisom 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 korigovať hypovolémiu.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami a najmä u tých, ktorí majú poruchu funkcie obličiek), sa má liečba Karbisom začať pod prísny lekársky dohľadom a má sa zväziť nižšia začiatočná dávka (pozri časť 4.2).

### Anestézia a chirurgický zákrok

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

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Tak ako pri liečbe inými vazodilatanciami, u pacientov s hemodynamicky závažnou stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne, alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou je potrebná zvýšená opatrnosť.

### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti neodpovedajú na podávanie antihypertenzív pôsobiacich prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón, a preto sa u týchto pacientov podávanie Karbisu neodporúča.

### Hyperkaliémia

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

U pacientov so zlyhávaním srdca liečených Karbisom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Počas liečby Karbisom sa u pacientov so zlyhávaním srdca odporúča pravidelné sledovanie draslíka v sére. Kombinácia inhibítora ACE, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktón) a Karbisu sa neodporúča a má sa starostlivo zvažovať iba po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

### Gravidita

Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby AIIRA nepovažuje nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

U pacientok po prvej menštruácii má byť pravidelne prehodnocovaná možnosť gravidity. Na prevenciu rizika expozície počas gravidity je potrebné dostatočne informovať pacientku a/alebo prijať príslušné opatrenia (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Všeobecné upozornenia

U pacientov, ktorých cievnny tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca 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 AIIRA (blokátorov receptorov angiotenzínu II) sa nedá vylúčiť. Tak ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerný pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnú mozgovú príhodu.

Antihypertenzný účinok kandesartanu môže byť zosilnený ďalšími liekmi znižujúcimi tlak krvi bez ohľadu na to, či sú predpísané ako antihypertenzíva alebo na liečbu iného ochorenia.

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

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

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

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

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

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

Rovnako ako v prípade inhibítorov ACE, súbežné užívanie AIIRA 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 existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií ihneď po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra nie je presvedčivý, malé zvýšenie rizika však nie je možné vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRA, môžu existovať podobné riziká pre túto skupinu liekov. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že vystavenie AIIRA indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

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

Dojčatá matiek, ktoré užívali AIIRA, sa majú dôkladne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

#### Laktácia

Z dôvodu chýbania informácií týkajúcich sa použitia Karbisu počas dojčenia sa Karbis neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov a predčasne narodených detí.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Karbisom sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich účinkov nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou alebo vekom. Výskyt prípadov

ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov kandesartanu cilexetilu (3,1 %) bol podobný ako pri placebe (3,2 %).

Súhrnnou analýzou údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou sa zistilo, že výskyt nežiaducich reakcií pri podávaní kandesartanu cilexetilu bol najmenej o 1 % vyšší ako pri podávaní placeba. Na základe tohto zistenia boli najčastejšie hlásenými 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.

Frekvencia nižšie uvedených nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	časté	respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	časté	závrat/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi zriedkavé	nauzea
	neznáme	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé	angioedém, vyrážka, žihľavka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi zriedkavé	bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	porucha funkcie obličiek, vrátane renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

#### Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti sa počas terapie kandesartanom cilexetilom sa nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie bežných laboratórnych parametrov. Tak ako u iných inhibítorov systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil nie sú potrebné žiadne rutinné kontroly laboratórnych parametrov, okrem vyšetrení pacientov s poruchou funkcie obličiek, u ktorých sa odporúča pravidelné vykonávanie kontroly koncentrácie draslíka a kreatinínu v sére.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť kandesartanu cilexetilu bola sledovaná u 255 detí a dospelých s hypertenziou vo veku 6 až < 18 rokov počas 4-týždňovej štúdie klinickej účinnosti a 1-ročnej nezaslepanej štúdie (pozri časť 5.1). Takmer vo všetkých rôznych triedach orgánových systémov, frekvencia nežiaducich udalostí u detí bola v rozsahu časté/menej časté. Zatiaľ čo povaha a závažnosť nežiaducich udalostí sú podobné 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 u detí „veľmi časté“ (t. j.  $\geq 1/10$ ) a u dospelých „časté“ ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).
- 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 abnormálne funkcie pečene sú „menej časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u detí a „veľmi zriedkavé“ ( $< 1/10\ 000$ ) u dospelých.
- Sínusová arytmia, zápal nosohltanu, horúčka 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 detské ochorenia, ktoré sa v detstve často vyskytujú.

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

#### Liečba zlyhávania srdca

Profil nežiaducich účinkov kandesartanu cilexetilu u dospelých pacientov so zlyháváním srdca bol konzistentný s farmakológiou 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 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 inhibítory ACE 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	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 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 citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

#### *Laboratórne nálezy*

Hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek sú u pacientov s indikáciou zlyhávania srdca liečených Karbisom 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**

#### Príznaky

Na základe farmakologických účinkov lieku sa dá usudzovať, že hlavnými prejavmi predávkovania pravdepodobne budú hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie pacienta bez komplikácií.



## Liečba

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacienta je potrebné uložiť do polohy ležmo s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je nutné doplniť objem plazmy napr. infúziou izotonického fyziologického roztoku. Ak sa uvedenými opatreniami nepodari hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetiká. Kandesartan sa nedá z cirkulácie 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, zlyhávania srdca a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má dôležitý význam aj v patogeneze hypertrofiie a poškodenia koncových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II ako sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované receptormi typu 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Farmakodynamické účinky

Kandesartan cilexetil je prekursorom lieku, vhodným na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa hydrolyzou esteru rýchlo konvertuje na aktívne liečivo kandesartan. Kandesartan je antagonist receptorov angiotenzínu II (AIIIRA), selektívny voči AT<sub>1</sub> receptorom, na ktoré sa viaže pevne a uvoľňuje sa pomaly. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a degraduje bradykinín. Kandesartan nevykazuje žiadny účinok na ACE ani potenciáciu bradykinínu či substancie P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan s inhibítormi ACE, 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 AT<sub>1</sub> receptory angiotenzínu II je zvýšenie hladiny renínu v plazme závislé od dávky, hladín angiotenzínu I a II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Hypertenzia

U hypertenzných pacientov vyvoláva kandesartan od dávky závislé dlhodobé zníženie artériového tlaku krvi. Antihypertenzný účinok je dôsledkom zníženia systémovej periférnej rezistencie bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nepozorujú sa žiadne náznaky závažnej, alebo nadmernej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani tzv. „rebound“ účinok po prerušení 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 počas dlhodobej liečby pretrváva. Výsledky metaanalýzy poukázali na skutočnosť, že priemerný aditívny 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. Podávaním kandesartanu cilexetilu jedenkrát denne sa účinné a rovnomerné zníženie tlaku krvi udržiava počas 24 hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi hodnotami TK a minimálnymi hodnotami TK na konci dávkovacieho intervalu nameranými v intervale dávkovania. Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaniach u 1 268 pacientov s miernou až stredne závažnou 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 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. Zosilnený antihypertenzný účinok sa pozoruje 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 cilexetilu. V otvorenom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou, bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom cilexetilom signifikantne nižšie u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej pleti (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami; nemení, alebo zvyšuje rýchlosť glomerulárnej filtrácie, zatiaľ čo renálna cievna rezistencia a filtračná frakcia sú znížené. V trojmesačnej klinickej štúdiu u hypertonikov s diabetom mellitus 2. typu a s mikroalbuminúriou zredukovala antihypertenzná liečba kandesartanom cilexetilom vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín: priemerne 30 %, 95 % CI: 15 – 42 %). V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o vplyve kandesartanu cilexetilu 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 4 937 starších pacientov (vek 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 cilexetil, krvný tlak klesol zo 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolnej skupine zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom koncovom ukazovateli, ktorým boli závažné kardiovaskulárne udalosti (kardiovaskulárna mortalita, ischemická mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 udalostí/1 000 pacientorokov v skupine pacientov liečených kandesartanom cilexetilom, v porovnaní s 30 udalosťami/1 000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Pediatrická populácia - hypertenzia

Antihypertenzný účinok kandesartanu bol hodnotený u detí s hypertenziou vo veku od 1 až < 6 rokov a vo veku 6 až < 17 rokov v dvoch randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických štúdiách s nastavením dávky trvajúcim 4 týždne.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov, 93 pacientov, z ktorých 74 % malo ochorenie obličiek, bolo randomizovaných na perorálnu liečbu suspenziou kandesartanu cilexetilu v dávke 0,05; 0,20 alebo 0,40 mg/kg jedenkrát denne. Primárnou metódou analýzy bol pokles zmeny systolického tlaku krvi (STK) v závislosti od dávky. STK a diastolický tlak krvi (DTK) sa znížil o 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mmHg oproti východiskovým hodnotám pri všetkých troch dávkach kandesartanu cilexetilu. Keďže tu nebola žiadna placebo skupina, skutočný stupeň účinku na krvný tlak ostáva neurčitý, čo sťažuje konečné posúdenie pomeru prínosu a rizika v tejto vekovej skupine.

U detí vo veku 6 až < 17 rokov bolo 240 pacientov randomizovaných na užívanie buď 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 súhrnných dávkach znižoval SiSBP (sitting diastolic blood pressure) o 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) a SiDBP (sitting diastolic blood pressure) ( $p = 0,0029$ ) o 6,6 mmHg z východiskových hodnôt. V skupine s placebom bolo tiež zníženie SiSBP o 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) a SiDBP o 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) z východiskových hodnôt. Napriek značnému účinku placebo, všetky jednotlivé dávky kandesartanu (a všetky dávky súhrnne) boli signifikantne účinnejšie ako placebo. Maximálny účinok pri znižovaní krvného tlaku u detí do a nad 50 kg bol dosiahnutý pri dávkach 8 mg a 16 mg, a ďalej bol už účinok v ustálenom stave „plató“.

Zo zaradených pacientov bolo 47 % pacientov čiernej pleti a 29 % bolo žien; priemerný vek +/- SD bol 12,9 +/- 2,6 rokov. U detí vo veku 6 až < 17 rokov bola tendencia k slabšiemu účinku na krvný tlak u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti.

### Zlyhávanie srdca

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 zlyhávania srdca a zlepšuje príznaky u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Tento placebom kontrolovaný, dvojito zaslepený program klinického skúšania u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (CHF) s funkčným stupňom NYHA II – IV pozostával z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative (n = 2 028) u pacientov s LVEF ≤ 40 % neliečených inhibítorom ACE kvôli intolerancii (hlavne kvôli kašľu, 72 %); CHARM-Added (n = 2 548) u pacientov s LVEF ≤ 40 % liečených inhibítorom ACE a CHARM-Preserved (n = 3 023) u pacientov s LVEF > 40 %. Pacienti s optimálnou liečbou zlyhávania srdca boli pri vstupnom vyšetrení randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo alebo do skupiny užívajúcej kandesartan cilexetil (v dávke titrovanej od 4 mg alebo 8 mg jedenkrát denne do 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 kombinovaný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie pre chronické zlyhávanie srdca signifikantne znížený pri kandesartane cilexetile v porovnaní s placebom, pomer rizika (hazard ratio, HR) 0,77 (95 % CI 0,67 až 0,89, p < 0,001), čo zodpovedá 23 %-nému 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 pre liečbu zlyhávania srdca bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 14 pacientov. Kombinovaný koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie pre chronické zlyhávanie srdca bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane, HR 0,80 (95 % CI: 0,70 až 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 pre chronické zlyhávanie srdca), ako zložky tohto kombinovaného koncového ukazovateľa prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartanom cilexetilom viedla k zlepšeniu funkčnej klasifikácie NYHA (p = 0,008).

V štúdií CHARM-Added bol kombinovaný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie pre chronické zlyhávanie srdca signifikantne znížený pri kandesartane cilexetile v porovnaní s placebom, HR 0,85 (95 % CI: 0,75 až 0,96, p = 0,011), čo 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 pre liečbu zlyhávania srdca bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 23 pacientov. Kombinovaný koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie pre chronické zlyhávanie srdca bol pri kandesartane cilexetile tiež signifikantne znížený, HR 0,87 (95 % CI: 0,78 až 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 kombinovaných koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu cilexetilu. Liečba kandesartanom cilexetilom viedla k zlepšeniu funkčného stavu podľa klasifikácie NYHA (p = 0,020).

V štúdií CHARM-Preserved sa nedosiahla štatisticky signifikantná redukcia v kombinovanom koncovom ukazovateli kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie pre chronické zlyhávanie srdca, HR 0,89 (95 % CI: 0,77 až 1,03, p = 0,118).

Pri hodnotení samostatne v každej z troch CHARM štúdií nebola mortalita zo všetkých príčin štatisticky signifikantná. Mortalita zo všetkých príčin sa však posudzovala aj v súhrnných populáciách: 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 bol podobný bez ohľadu na vek, pohlavie a súbežnú liečbu. Kandesartan bol účinný aj u pacientov, užívajúcich súbežne betablokátory a inhibítory ACE a prínos sa dosiahol bez ohľadu na to, či pacienti užívali alebo neužívali inhibítory ACE v cieľových dávkach odporúčaných liečebnými postupmi.

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca 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.

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

Tieto skúšania neukázali žiadny 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **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 dosahuje 3 – 4 hodiny po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu rastú lineárne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom dávkovom 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 stravou.

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 jedlom.

### Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom a žlčou, iba v menšom rozsahu sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* by sa nepredpokladá 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.

Celkový plazmatický klírens kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom renálny klírens je približne 0,19 ml/min/kg. Renálna eliminácia kandesartanu prebieha mechanizmom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie. Po perorálnom podaní kandesartanu cilexetilu značeného  $^{14}\text{C}$  sa približne 26 % podanej dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako neaktívny metabolit; približne 56 % podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10 % ako neaktívny metabolit.

#### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

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

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek po opakovanom podávaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty  $C_{\max}$  o 50 % a AUC približne o 70 %, avšak  $t_{1/2}$  sa nezmenil v porovnaní s hodnotou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o 50 % a 110 % v uvedenom poradí; terminálny  $t_{1/2}$  kandesartanu bol približne dvojnásobný. AUC kandesartanu u dialyzovaných pacientov je podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V dvoch štúdiách u pacientov s miernou až stredne závažnou 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 so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu boli hodnotené u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a 6 až < 17 rokov v dvoch farmakokinetických štúdiách s jednorazovou dávkou.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov, dostalo 10 detí s hmotnosťou 10 až < 25 kg jednorazovú dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nebol tu žiadny vzťah medzi  $C_{\max}$  a AUC s vekom alebo hmotnosťou. Nezožbierali sa ani žiadne údaje o klírense, a preto nie je známa možná korelácia medzi klírensom a hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

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

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

Farmakokinetika kandesartanu cilexetilu nebola skúmaná u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz abnormálnej systémovej toxicity či toxicity týkajúcej sa cieľového orgánu pri klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červených krviniek u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval pokles hodnôt parametrov červených krvných buniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly; zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom, môžu byť sekundárne v dôsledku hypotenzie vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Kandesartan môže tiež vyvolať hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú dôsledkom farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá sa, že by hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek bola klinicky relevantná pri použití terapeutických dávok kandesartanu.

V predklinických štúdiách u normotenzných neonatálnych a juvenilných potkanov kandesartan spôsobil zníženie telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Rovnako ako u dospelých zvierat, tieto účinky sú

považované za farmakologický účinok kandesartanu. Pri najnižšej dávke 10 mg/kg expozícia kandesartanu bola medzi 12- až 78-násobkom hladín zistených u detí vo veku 1 až < 6, ktoré dostali kandesartan cilexetil v dávke 0,2 mg/kg a 7- až 54-násobkom hladín zistených u detí vo veku 6 až < 17, ktoré dostali kandesartan cilexetil v dávke 16 mg. Keďže v týchto štúdiách nebola identifikovaná žiadna úroveň pozorovaného účinku, bezpečnostné rozmedzie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam tohto zistenia nie sú známe.

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

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

Karcinogenita nebola dokázaná.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón hrá kľúčovú úlohu vo vývoji obličiek v maternici. Preukázalo sa, že blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón vedie k abnormálnemu vývoju obličiek u veľmi mladých myší. Podávané liečivá, ktoré pôsobia priamo na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môžu ovplyvniť normálny vývoj obličiek. Preto deti vo veku menej ako 1 rok nesmú dostávať Karbis (pozri časť 4.3).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
makrogol 8000  
hyprolóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
červený oxid železitý (E172) – (len 8 mg, 16 mg a 32 mg tablety)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
Veľkosti balenia: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Karbis 4 mg tablety: 58/0062/10-S  
Karbis 8 mg tablety: 58/0063/10-S  
Karbis 16 mg tablety: 58/0064/10-S  
Karbis 32 mg tablety: 58/0065/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 8. februára 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. decembra 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).