

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Candesartan Sandoz 8 mg tablety  
Candesartan Sandoz 16 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartancilexetilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 66,09 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a do 0,003 mg (0,0001 mmol) sodíka.

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartancilexetilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 132,18 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a do 0,006 mg (0,0003 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

*8 mg tablety:*

Ružové škvrité okrúhle bikonvexné tablety s označením „8“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

*16 mg tablety:*

Ružové škvrité okrúhle bikonvexné tablety s označením „16“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Candesartan Sandoz je indikovaný na:

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

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková a zvyčajná udržiavacia dávka Candesartanu Sandoz je 8 mg raz denne. U väčšiny pacientov sa antihypertenzný účinok dosiahne v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby. U niektorých pacientov, u ktorých sa nedosiahne dostatočná kontrola krvného tlaku, sa dávka môže zvýšiť na 16 mg raz denne a maximálne na 32 mg raz denne. Liečba sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Candesartan Sandoz sa môže podávať súbežne s ďalšími antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo sa, že pridanie hydrochlorotiazidu k rôznym dávkam Candesartanu Sandoz, má aditívny antihypertenzný účinok.

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu*

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, ako napr. u pacientov s možnou objemovou depléciou, sa odporúča zväziť iniciálnu dávku 4 mg (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane hemodialyzovaných pacientov, sa podáva iniciálna dávka 4 mg. Dávka sa má upraviť v závislosti od 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).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg raz za deň. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede na liečbu. Candesartan Sandoz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Pacienti čiernej rasy*

Antihypertenzný účinok kandesartancilexetilu je u pacientov čiernej rasy v porovnaní s ostatnými rasami menej výrazný. Preto dosiahnutie kontroly krvného tlaku u tejto skupiny pacientov môže častejšie ako u iných vyžadovať zvýšenie dávok Candesartanu Sandoz a súbežnú liečbu (pozri časť 5.1).

#### *Pediatrická populácia*

Deti a dospelí vo veku od 6 do <18 rokov:

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg jedenkrát denne.

- U pacientov s telesnou hmotnosťou <50 kg: U pacientov, u ktorých krvný tlak nie je primerane kontrolovaný, možno dávku zvýšiť na maximálne 8 mg raz denne.
- U pacientov s hmotnosťou  $\geq 50$  kg: U pacientov, u ktorých krvný tlak nie je primerane kontrolovaný, môže byť dávka zvýšená na 8 mg jedenkrát denne, a v prípade potreby až na 16 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Dávky nad 32 mg neboli študované u pediatrických pacientov.

Antihypertenzný účinok sa dosiahne väčšinou v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami a zvlášť u tých, ktorí majú poruchu funkcie obličiek, má byť liečba Candesartanom Sandoz začatá pod

prísny lekárskym dohľadom a s nižšou začiatočnou dávkou, ako je všeobecne odporúčaná začiatočná dávka (pozri časť 4.4).

Kandesartan nebol študovaný u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie menšou ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti čiernej rasy

Antihypertenzný účinok kandesartanu je u pacientov čiernej rasy v porovnaní s ostatnými rasami 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 nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie pre dávkovanie.

- Candesartan Sandoz je kontraindikovaný u detí mladších ako 1 rok (pozri časť 4.3).

### Dávkovanie pri srdcovom zlyhávaní

Zvyčajná odporúčaná začiatočná dávka kandesartancilexetilu je 4 mg raz denne. Postupné zvyšovanie na cieľovú dávku 32 mg raz denne (maximálna dávka) alebo na najvyššiu tolerovanú dávku sa vykonáva zdvojnásobením dávok v najmenej 2-týždňových intervaloch (pozri časť 4.4).

Vyhodnotenie stavu pacientov so srdcovým zlyhaním má vždy zahŕňať zhodnotenie funkcie obličiek, vrátane monitoringu sérového kreatinínu a draslíka.

Candesartan Sandoz sa môže podávať s inou liečbou srdcového zlyhávania, vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov, diuretík a digitálistu, alebo s kombináciou týchto liekov. Candesartan Sandoz 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 Sandoz 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*

Nie je potrebná žiadna úprava iniciálneho dávkovania u starších pacientov alebo u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, s poruchou funkcie obličiek alebo miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Candesartanu Sandoz v liečbe srdcového zlyhania u detí a dospelých (od ich narodenia až po 18 rokov) sa nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Candesartan Sandoz sa užíva raz denne nezávisle od príjmu potravy. Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na kandesartancilexetil 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.

- Súbežné používanie Candesartanu Sandoz s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Deti mladšie ako 1 rok (pozri časť 5.3).

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

##### Porucha funkcie obličiek

Tak ako aj pri podávaní iných liekov inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek u citlivých pacientov liečených Candesartanom Sandoz.

U hypertonikov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva Candesartan Sandoz, sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových koncentrácií draslíka a kreatinínu. Skúseností s podávaním kandesartancilexetilu pacientom s veľmi ťažkou poruchou funkcie obličiek a s konečným štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) sú obmedzené. U týchto pacientov sa má dávka Candesartanu Sandoz titrovať opatrne, pri dôkladnom 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 Sandoz sa odporúča monitorovať hladiny kreatinínu a draslíka v sére. Klinické skúšania u pacientov so srdcovým zlyhávaním nezahŕňali pacientov so sérovým kreatinínom > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

##### Súbežná liečba s inhibítorom ACE pri srdcovom zlyhávaní

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Candesartanu Sandoz v kombinácii s inhibítorom ACE (pozri časť 4.8). 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.

##### 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 zlyhávania 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.

##### Hemodialýza

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

##### Stenóza renálnej artérie

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

##### Transplantácia obličiek

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

#### Hypotenzia

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

#### Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených antagonistami angiotenzínu-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 podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

#### 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 opatrnosť.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti neodpovedajú na antihypertenzíva, ktoré pôsobia na renín-angiotenzín-aldosterónový systém a preto sa u tejto populácii podávanie Candesartanu Sandoz neodporúča.

#### Hyperkaliémia

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

U pacientov so srdcovým zlyhávaním liečených Candesartanom Sandoz sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Počas liečby kandesartancilexetilom sa u pacientov so srdcovým zlyhávaním odporúča pravidelné sledovanie hladín draslíka v sére.

Kombinácia inhibítorov ACE, draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón) a Candesartanu Sandoz sa neodporúča a má sa zvážiť len po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

#### Všeobecné upozornenia

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 zlyhávaním obličiek. Možnosť podobného pôsobenia antagonistov angiotenzínu-II (AIIRA) nemožno vylúčiť. Tak ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak, môžu zvýšiť antihypertenzné účinky kandesartanu bez ohľadu na to, či sú predpísané ako antihypertenzíva alebo na liečbu iného ochorenia.

#### Gravidita

Podávanie antagonistov angiotenzínu-II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba 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 (pozri časti 4.3 a 4.6).

U pacientok po prvej menštruácii má byť pravidelne prehodnocovaná možnosť gravidity. Majú jej byť poskytnuté patričné informácie a/alebo majú byť urobené opatrenia na zabránenie riziku expozície počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

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

Kandesartan nebol študovaný u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie menej ako 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (pozri časť 4.2).

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami a zvlášť u tých, ktorí majú poruchu funkcie obličiek, má byť liečba Candesartanom Sandoz začatá pod prísny lekárskym dohľadom a s nižšou začiatočnou dávkou, ako je všeobecne odporúčaná začiatočná dávka (pozri časť 4.2).

*Osobitné upozornenia týkajúce sa pomocných látok*

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

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

K liečivám, ktoré boli hodnotené v klinických farmakokinetických štúdiách, patrí: hydrochlorotiazid, warfarín, digoxín, perorálne kontraceptíva (napr. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipín a enalapril. S týmito liekmi neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík a iných liekov (napr. heparín) môže zvýšiť hladiny draslíka. V prípade potreby sa má sledovať hladina draslíka (pozri časť 4.4).

*Duálna inhibícia RAAS s AIIRA, ACE inhibítormi alebo aliskirénom*

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).

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi ACE sa hlásil reverzibilný nárast sérovej koncentrácie lítia a jeho toxicita. Podobný účinok sa môže objaviť u antagonistov angiotenzínu II (AIIRA). Užívanie kandesartanu spolu s lítiom sa neodporúča. V prípade, že je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní antagonistov angiotenzínu II (AIIRA) spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs, 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 môže súbežné podávanie antagonistov angiotenzínu II (AIIRA) a NSAID viesť ku zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu sérovej hladiny draslíka, najmä u pacientov s existujúcou zhoršenou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, hlavne u starších pacientov. Pacientov je

potrebné primerane hydratovať a po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch sa má zvážiť sledovanie funkcie obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

Interakčné štúdie boli uskutočnené iba u dospelých.

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

#### Gravidita

Užívanie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra nie je presvedčivý, malé zvýšenie rizika však nie je možné vylúčiť. Kým nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika antagonistov receptora angiotenzínu-II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Pokiaľ nie je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu 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 expozícia 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 renálnej funkcie a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívajú AIIRA, sa majú dôkladne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Z dôvodu chýbajúcej informácií týkajúcich sa použitia počas dojčenia sa Candesartan Sandoz neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepším 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. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Candesartanom Sandoz sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách mali nežiaduce reakcie mierny a prechodný charakter. Celkový výskyt nežiaducich účinkov nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, či s vekom pacienta. Výskyt prípadov vysadenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov kandesartancilexetilu (3,1 %) bol podobný ako pri placebe (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií s hypertonikmi boli zadefinované nežiaduce reakcie kandesartancilexetilu na základe výskytu nežiaducich účinkov kandesartancilexetilu s výskytom minimálne o 1 % vyšším v porovnaní s placebom. Podľa tejto definície boli závraty/vertigo, bolesť hlavy a infekcia dýchacej sústavy najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh.

Frekvencie výskytu použité v tabuľkách v rámci časti 4.8 sú:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	časté	infekcie dýchacej sústavy
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperkaliémia, hyponatrémia
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	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé	angioedém, vyrážka, urtikária, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi zriedkavé	bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	poucha funkcie obličiek, vrátane renálneho zlyhávania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

#### *Laboratórne zistenia*

Vo všeobecnosti počas terapie kandesartancilexetilom sa nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie rutinných laboratórných parametrov. Tak ako u iných inhibítorov systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich Candesartan Sandoz nie sú zvyčajne potrebné žiadne rutinné kontroly laboratórných parametrov. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka a kreatinínu v sére.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť kandesartancilexetilu bola sledovaná u 255 detí s hypertenziou a dospievajúcich vo veku od 6 do  $< 18$  rokov, počas 4 týždňovej klinickej štúdie účinnosti a 1 ročnej otvorenej štúdie (pozri časť 5.1). Takmer vo všetkých triedach rôznych orgánových systémov, frekvencia nežiaducich účinkov u detí bola v rozsahu časté/ menej časté. Zatiaľ čo povaha a závažnosť nežiaducich účinkov sú podobné ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia všetkých nežiaducich účinkov je vyššia u detí a dospievajúcich, a to predovšetkým pri účinkoch:

- Bolesť hlavy, závraty a infekcie 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, ale žiadne z nich nebolo hlásené u dospelých. Akokoľvek ide o prechodné a rozšírené detské ochorenia.

Celkový bezpečnostný profil pre kandesartancilexetil u pediatrických pacientov sa významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

#### Liečba srdcového zlyhávania

Profil nežiaducich účinkov kandesartancilexetilu u pacientov so srdcovým zlyháváním bol konzistentný s farmakológiou lieku a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM porovnávajúcom kandesartancilexetil v dávkach do 32 mg (n=3803) s placebom (n=3796), 21 % pacientov užívajúcich kandesartancilexetil 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 užívajúcich iné lieky, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, najmä inhibitory ACE a/alebo spironolaktón.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií a postmarketingových skúseností.

<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 veľmi zriedkavé	hyperkaliémia 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	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé	angioedém, 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 zlyhávania obličiek u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

#### Laboratórne zistenia

Hyperkaliémia a poruchy funkcie obličiek sú časté u pacientov liečených Candesaranom Sandoz na srdcové zlyhávania. 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 môžu pravdepodobne byť hypotenzia a závrat. V jednom prípade predávkovania (672 mg kandesartancilexetilu) prebehlo zotavenie pacienta bez ťažkostí.

### Liečba

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacienta je potrebné uložiť do polohy poležiačky s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je nutné doplniť objem plazmy napr. infúziou izotonického fyziologického roztoku. Keď sa uvedenými opatreniami nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

Kandesartancilexetil sa z cirkulácie nedá odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, 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 hypertrofiie 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 1. typom receptora (AT<sub>1</sub>).

Kandesartancilexetil je inaktívnym prekursorom lieku vhodným na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo konvertuje na aktívnu látku kandesartan v dôsledku hydrolyzy esteru. Kandesartan je antagonista receptora pre angiotenzín-II. Vykazuje selektivitu voči AT<sub>1</sub> receptoru, na ktorý sa viaže pevne, a z ktorého sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín-I na angiotenzín-II a degraduje bradykinín. Kandesartan nevykazuje žiadny účinok na ACE ani na potenciáciu bradykinínu či substance P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan cilexetil s inhibítormi ACE, výskyt kašľa bol nižší u pacientov, ktorí dostávali kandesartancilexetil. 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 plazmatickej hladiny renínu, hladín angiotenzínu-I a II závislé na dávke, a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Hypertenzia

U hypertenzných pacientov 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 prehnanej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani tzv. rebound účinok po vysadení liečby.

Antihypertenzný účinok obyčajne nastupuje do 2 hodín od podania jednorazovej dávky kandesartancilexetilu. Pri kontinuálnej liečbe v ľubovoľnej dávke sa maximálne zníženie tlaku krvi zvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržuje sa počas dlhodobej liečby. Výsledky metaanalýzy poukázali na skutočnosť, že priemerný efekt zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg raz denne bol nízky. Berúc do úvahy interindividuálnu variabilitu, u niektorých pacientov sa dá očakávať vyšší ako priemerný účinok. Podaním kandesartancilexetilu raz denne sa účinné a plynulé zníženie tlaku krvi udržiava počas 24-hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi a minimálnymi hodnotami TK nameranými medzi podaním jednotlivých dávok. Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaniach u 1268 pacientov s mierne až stredne závažnou hypertenziou. Najväčšia redukcia krvného tlaku v minime (systola/diastola) bola 13,1/10,5 mmHg pre kandesartancilexetil 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 kandesartancilexetilu s hydrochlorotiazidom má aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. Zvýšenie antihypertenzného účinku sa pozoruje aj pri súbežnom podávaní kandesartancilexetilu s amlodipínom alebo s felodipínom.

Lieky blokujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém majú menej výrazný antihypertenzný účinok u pacientov čiernej rasy (zvyčajne ide o „nízko-renínovú“ populáciu) ako u ostatných pacientov. Týka sa to aj kandesartancilexetilu. V otvorenom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou, bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartancilexetilom signifikantne nižšie u pacientov čiernej rasy ako u ostatných pacientov (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartancilexetil zvyšuje prietok krvi obličkami a 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 kandesartancilexetilom vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín, priemerne 30 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti 15-42 %). V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o vplyve kandesartancilexetilu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinok kandesartancilexetilu podávaného raz 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 kandesartancilexetil alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartancilexetil, 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 1000 pacientorokov v skupine pacientov liečených kandesartancilexetilom, v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### 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 diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabeticou nefropatiou.

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

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s 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 inhibítormi ACE alebo blokátormi 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 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*

Antihypertenzný účinok kandesartanu bol hodnotený u detí s hypertenziou vo veku od 1 až <6 rokov a od 6 do <17 rokov v dvoch randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických 4 týždňových štúdiách dávkového rozmedzia.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov, 93 pacientov, z ktorých 74 % mali ochorenie obličiek, boli randomizovaní na perorálnu liečbu suspenziou kandesartancilexetilu v dávke 0,05; 0,20 alebo 0,40 mg/kg raz denne.

Primárnou metódou analýzy bol spád zmeny systolického krvného tlaku (SBP) v závislosti od dávky. SBP a diastolický krvný tlak (DBP) sa znížil 6,0/5,2 na 12,0/11,1 mmHg oproti východiskovým hodnotám po troch dávkach kandesartancilexetilu. Avšak, pretože tu nebola žiadna placebo skupina, reálny stupeň účinku na krvný tlak zostáva neurčitý, čo sťažuje konečné posúdenie pomeru prínos-riziko v tejto vekovej skupine.

U detí vo veku od 6 do <17 rokov 240 pacientov bolo randomizovaných a dostávalo buď placebo, alebo nízke, stredné alebo vysoké dávky kandesartancilexetilu v pomere 1 : 2 : 2 : 2. U detí, ktoré vážili <50 kg boli dávky kandesartancilexetilu 2, 8 alebo 16 mg jedenkrát denne. U detí, ktoré vážili >50 kg boli dávky kandesartancilexetilu 4, 16 alebo 32 mg jedenkrát denne. Kandesartan v súhrnných dávkach znižuje SiSBP o 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) a SiDBP ( $p = 0,0029$ ) o 6,6 mmHg zo základných hodnôt. V skupine s placebom bolo tiež zníženie 3,7 mmHg v SiSBP ( $p = 0,0074$ ) a 1,80 mmHg pre SiDBP ( $p = 0,0992$ ) od základnej línie. Napriek veľkému placebo efektu, všetky jednotlivé dávky kandesartanu (a všetky dávky súhrnne) boli signifikantne účinnejšie ako placebo. 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 in plató.

Zo zahrnutých, 47 % boli pacienti čiernej rasy a 29 % boli ženy, priemerný vek  $+/-$  SD 12,9  $+/-$  2,6 rokov. U detí vo veku od 6 do < 17 rokov bola tendencia k menšiemu účinku na krvný tlak u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej ako čiernej rasy.

#### *Srdcové zlyhávanie*

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

Tento medzinárodný, placebom kontrolovaný, dvojito zaslepený študijný program u pacientov s chronickým zlyháváním srdca (CHF) s funkčným stupňom NYHA II-IV pozostával z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative (n=2 028) u pacientov s LVEF $\leq$  40 % neliečených

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

V štúdií CHARM-Alternative bol kombinovaný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu signifikantne znížený pri kandesartancilexetile v porovnaní s placebom (pomer rizika (hazard ratio- HR) 0,77 (95 % CI 0,67-0,89,  $p<0,001$ ), čo zodpovedá 23 %-nému relatívnemu zníženiu rizika. 33,0 % pacientov liečených kandesartanom (95 % CI: 30,1 až 36,0) a 40 % pacientov liečených placebom (95 % CI: 37,0 až 43,1) majú skúsenosti s týmto koncovým ukazovateľom, pričom absolútny rozdiel tvorí 7,0 % (95 % CI: 11,2 až 2,8) Na predídenie úmrtia jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácie kvôli liečbe srdcového zlyhávania bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 14 pacientov. Kombinovaný koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvá hospitalizácia kvôli chronickému srdcovému zlyhaniu bol tiež signifikantne znížený pri kandesartancilexetile (HR 0,80, 95 % CI 0,70-0,92,  $p=0,001$ ). 36,6 % pacientov liečených kandesartanom (95 % CI: 33,7 až 39,7) a 42,7 % pacientov liečených placebom (95 % CI: 39,6 až 45,8) majú skúsenosti s týmto koncovým ukazovateľom, absolútny rozdiel tvorí 6,0 % (95 % CI: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizácia kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu), ako zložky týchto kombinovaných koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartancilexetilu. Liečba kandesartancilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii NYHA ( $p=0,008$ ).

V štúdií CHARM-Added bol kombinovaný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhaniu signifikantne znížený pri kandesartancilexetile v porovnaní s placebom (HR 0,85, 95 % CI 0,75-0,96,  $p=0,011$ ), čo zodpovedá relatívnemu zníženiu rizika o 15 %. 37,9 % pacientov liečených kandesartanom (95 % CI: 35,2 až 40,6) a 42,3 % pacientov liečených placebom (95 % CI: 39,6 až 45,1) majú skúsenosti s týmto konečným ukazovateľom, absolútny rozdiel tvorí 4,4 % (95 % CI: 8,2 až 0,6). Na zabránenie úmrtia jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácie kvôli liečbe srdcového zlyhania bolo potrebné počas trvania štúdie liečiť 23 pacientov.

Kombinovaný koncový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhaniu bol u kandesartancilexetilu tiež signifikantne znížený (HR 0,87, 95 % CI 0,78-0,98,  $p=0,021$ ). 42,2 % pacientov liečených kandesartanom (95 % CI: 39,5 až 45,0) a 46,1 % pacientov liečených placebom (95 % CI: 43,4 až 48,9) majú skúsenosti s týmto koncovým ukazovateľom, absolútny rozdiel tvorí 3,9 % (95 % CI: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita ako zložky týchto kombinovaných koncových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartancilexetilu. Liečba kandesartancilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii NYHA ( $p=0,020$ ).

V štúdií CHARM-Preserved sa nedosiahla štatisticky signifikantná redukcia v kombinovanom koncovom ukazovateľovi kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému srdcovému zlyhávaniu (HR 0,89, 95 % CI 0,77 až 1,03,  $p=0,118$ ).

Pri skúmaní v každej z troch CHARM štúdií samostatne nebola mortalita zo všetkých príčin štatisticky signifikantná. Mortalita zo všetkých príčin sa však posudzovala tiež v súbernej populácii: CHARM-Alternative a CHARM-Added (HR 0,88, 95 % CI 0,79-0,98,  $p=0,018$ ) ako aj všetkých troch štúdiách (HR 0,91, 95 % CI 0,83 až 1,00,  $p=0,055$ ).

Priaznivý účinok kandesartancilexetilu na kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizáciu kvôli chronickému srdcovému zlyhaniu bol podobný bez ohľadu na vek, pohlavie a súbežnú liečbu. Kandesartancilexetil bol účinný aj u pacientov, užívajúcich súbežne beta-blokátory 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 srdcovým zlyhávaním a zníženou systolickou funkciou ľavej komory (LVEF  $\leq$ 40 %) kandesartancilexetil 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 kandesartancilexetil konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po perorálnom podaní roztoku kandesartancilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s tým istým perorálne podaným roztokom je približne 34 %, s veľmi malým rozptylom. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 14 %. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) sa dosiahne po 3-4 hodinách po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu sa zvyšujú lineárne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi oboma pohlaviami. AUC (plocha pod krivkou časovej závislosti koncentrácie kandesartanu v sére) nie je signifikantne ovplyvnená potravou. Kandesartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %). Zjavný distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnosť kandesartancilexetilu nie je ovplyvnená potravou.

### Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa vylučuje do moča a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v menšom rozsahu sa eliminuje prostredníctvom pečenevého metabolizmu (CYP2C9). Dostupné štúdie o interakciách nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe *in vitro* údajov sa neočakávajú žiadne interakcie *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 kandesartancilexetilu značeného  $^{14}C$ , približne 26 % podanej dávky sa vylúči močom ako kandesartan, 7 % ako inaktívny metabolit; približne 56 % podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartana 10 % ako inaktívny metabolit.

### Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

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

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

V dvoch štúdiách s pacientmi s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa pozoroval približne 20 % nárast AUC kandesartanu v jednej štúdií a 80 % nárast AUC v druhej štúdií (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu podávaného v jednotlivých dávkach boli hodnotené u hypertenzných detí vo veku od 1 do < 6 rokov a od 6 do <17 rokov v dvoch farmakokinetických štúdiách.

U detí vo veku 1 až <6 rokov, 10 detí s hmotnosťou 10 až < 25 kg dostávalo jednotlivú dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nebol tu žiadny vzťah medzi  $C_{max}$  a AUC s vekom a s hmotnosťou. Neboli zbierané ani žiadne údaje o klírense, a preto možný vzťah medzi klírensom a hmotnosťou/vekom v tejto populácii je neznámy.

U detí vo veku od 6 do < 17 rokov, 22 detí dostávalo jednotlivú dávku 16 mg tablety. Nebol tu žiadny vzťah medzi  $C_{max}$  a AUC s vekom. Zdá sa však, že hmotnosť významne koreluje s  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) a AUC ( $p = 0,011$ ). Neboli zbierané žiadne údaje o klírense, a preto možný vzťah medzi klírensom a hmotnosťou/vekom v tejto populácii je neznámy.

Deti >6 rokov mali expozíciu podobnú ako dospelí dostávajúci rovnakú dávku.

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

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

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz abnormálnej systémovej či lokálnej orgánovej toxicity pri klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červených krviniek u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval redukcii 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 pokročilých štádiách gravidity sa zaznamenala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

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 kandesartanom bola medzi 12- až 78-krát nad úroveň zistenú u detí vo veku 1 až <6, ktoré dostávali kandesartancilexetil v dávke 0,2 mg/kg a 7- až 54-krát nad úroveň zistenú u detí vo veku 6 až <17, ktoré dostali kandesartancilexetil v dávke 16 mg. V týchto štúdiách nebol identifikovaný žiadny pozorovateľný účinok, bezpečnostné rozpätie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam nálezu nie sú známe.

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

Kancerogenita 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 veľkých mladých myší. Podávanie liekov, ktoré pôsobia priamo na systém renín-angiotenzín-aldosterón môžu ovplyvniť normálny vývoj obličiek. Preto, deti vo veku menej ako 1 rok, nesmú dostať Candesartan Sandoz (pozri časť 4.3).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
povidón K30  
karagénan  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearan horečnatý  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení:  
HDPE fľaša: 3 mesiace

Podmienky uchovávania po prvom otvorení fľaše:  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

*8 mg tablety:*

Al/Al blister: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabliet  
Al/Al blister s jednotlivou dávkou: 28x1, 50x1 tableta  
Al/Al blister s vysúšadlom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabliet  
Al/Al blister s jednotlivou dávkou s vysúšadlom: 50x1 tableta  
HDPE fľaša s PP viečkom a silikagélom ako vysúšadlom: 30, 100, 120, 500 tabliet

*16 mg tablety:*

Al/Al blister: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabliet  
Al/Al blister s jednotlivou dávkou: 28x1, 50x1 tableta  
Al/Al blister s vysúšadlom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabliet  
Al/Al blister s jednotlivou dávkou s vysúšadlom: 50x1 tableta  
HDPE fľaša s PP viečkom a silikagélom ako vysúšadlom: 30, 100, 120, 500 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami



## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLA**

Candesartan Sandoz 8 mg tablety	58/0618/09-S
Candesartan Sandoz 16 mg tablety	58/0619/09-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júna 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2022