

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Carzap 8 mg tablety**

**Carzap 16 mg tablety**

**Carzap 32 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Carzap 8 mg: Jedna tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu.

Carzap 16 mg: Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu.

Carzap 32 mg: Jedna tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Carzap 8 mg: Jedna tableta obsahuje 123,32 mg laktosy (jako monohydrát).

Carzap 16 mg: Jedna tableta obsahuje 115,72 mg laktosy (jako monohydrát).

Carzap 32 mg: Jedna tableta obsahuje 231,43 mg laktosy (jako monohydrát)..

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Carzap 8 mg: bílé až téměř bílé bikonvexní kulaté tablety; s půlicí rýhou a vyraženým C/8 na stejné straně o průměru přibližně 8 mm.

Carzap 16 mg: bílé až téměř bílé bikonvexní kulaté tablety; s půlicí rýhou a vyraženým C/16 na stejné straně o průměru přibližně 8 mm.

Carzap 32 mg: bílé až téměř bílé bikonvexní kulaté tablety; s půlicí rýhou a vyraženým C/32 na stejné straně o průměru přibližně 10,5 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Carzap je indikován k:

- Léčba esenciální hypertenze u dospělých.
- Léčba dospělých pacientů se srdečním selháním a poruchou funkce levé komory (ejekční frakce levé komory  $\leq 40\%$ ) pokud léčba inhibitory ACE není tolerována, nebo jako přídatná léčba k inhibitorům ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, i přes optimální terapii, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Léčba hypertenze u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování u hypertenze

Doporučená počáteční dávka a obvyklé dávkování přípravku Carzap je 8 mg jednou denně. Největšího antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně snížen, může být dávka zvýšena na 16 mg jedenkrát denně a to až do maxima 32 mg denně. Léčba má být upravena podle stabilizace krevního tlaku.

Přípravek Carzap může být užíván spolu s jinými antihypertenzivy (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Přidáním hydrochlorothiazidu byl prokázán aditivní antihypertenzivní efekt s různým dávkováním přípravku Carzap.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není potřebná žádná úprava počáteční dávky.

#### *Deplece intravaskulárního objemu*

Počáteční dávka 4 mg má být zvážena u pacientů s rizikem hypotenze, jako jsou pacienti s možnou deplecí intravaskulárního objemu (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Počáteční dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin je 4 mg, včetně pacientů na hemodialýze. Dávka by měla být upravena v závislosti na reakci pacienta na léčbu. U pacientů s velmi závažnou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu selhání ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou klinické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávka 4 mg jednou denně. Dávka se může upravit podle reakce na léčbu. Carzap je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz bod 4.3 a 5.2).

#### *Pacienti s černou barvou pleti*

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u pacientů černé barvy pleti v porovnání s ostatními pacienty nižší. V důsledku čehož je v době zahájení léčby přípravkem Carzap a během probíhající léčby mnohem více a častěji potřebné sledovat krevní tlak u těchto pacientů (viz bod 5.1).

#### *Pediatrická populace*

##### Děti a dospívající ve věku od 6 do 18 let:

Doporučená počáteční dávka je 4 mg jednou denně.

Pacienti s tělesnou hmotností pod 50 kg:

U pacientů u nichž není krevní tlak adekvátně pod kontrolou, může být dávka zvýšena na maximum a to na 8 mg jednou denně.

Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg a více:

U pacientů u nichž není krevní tlak adekvátně pod kontrolou, může být dávka podle potřeby zvýšena na 8 mg jednou denně a poté, pokud je to třeba, na 16 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Dávky nad 32 mg nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Největšího antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů.

U pediatrických pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených diuretiky, zejména těch s poškozenou funkcí ledvin), má léčba přípravkem Carzap být zvážena, a zahájena pod lékařským dohledem a s nižší počáteční dávkou než je obvyklé (viz bod 4.4).

Přípravek Carzap nebyl studován u dětí s úrovní glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (viz bod 4.4).

#### *Pediatrickí pacienti s černou barvou pleti*

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u pacientů černé barvy pleti v porovnání s ostatními pacienty nižší (viz bod 5.1).

#### *Děti ve věku méně než 1 rok a děti < 6 let věku*

Bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny nebyla stanovena. Současně dostupná data jsou popsána v bodě 5.1, na jejich základě však nemůže být doporučeno dávkování.

Přípravek Carzap je kontraindikován u dětí do 1 roku věku (viz bod 4.3).

#### Dávkování při srdečním selhání

Obvyklá doporučená počáteční dávka přípravku Carzap je 4 mg jedenkrát denně. Postupné zvyšování na dávku 32 mg jednou denně (maximální dávka) nebo na nejvyšší tolerovanou dávku se provádí zdvojnásobením dávky v minimálně dvoutýdenních intervalech (viz bod 4.4). Hodnocení pacientů se srdečním selháním má vždy obnášet hodnocení funkce ledvin včetně monitorování sérové hladiny kreatininu a draslíku. Carzap může být užíván spolu s jinými léky proti srdečnímu selhání, včetně inhibitorů ACE, beta-blokátorů, diuretik a srdečních glykosidů, nebo s kombinací těchto přípravků. Přípravek Carzap může být podáván s inhibitory ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním i přes optimální standardní léčbu srdečního selhání, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány.

Kombinace přípravku s ACE inhibitorem, draslík šetřícím diuretikem a přípravkem Carzap není doporučena, a má být zvážena na základě pečlivého zhodnocení potenciálního benefitu a rizika pro pacienta (viz bod 4.4, 4.8 a 5.1).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

U starších pacientů, nebo u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, s poškozením ledvin nebo s mírným až středně závažným poškozením jater, není nutná žádná úprava počáteční dávky.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Carzap u dětí a dospívajících ve věku do 18let při léčbě hypertenze a srdečního selhání, nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Carzap se užívá jedenkrát denně, nezávisle na jídle. Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Děti ve věku do 1 roku (viz bod 5.3).
- Současné užívání přípravku Carzap s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících systém renin-angiotensin-aldosteron lze u citlivých pacientů léčených přípravkem Carzap očekávat změny funkce ledvin.

V případě použití přípravku Carzap u hypertenzních pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelně sledovat sérové hladiny kreatininu a draslíku. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo s poruchou funkce ledvin v konečném stadiu (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou omezené. U takových pacientů je třeba dávku přípravku Carzap opatrně titrovat za důkladného monitorování krevního tlaku.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním musí zahrnovat pravidelné hodnocení funkce ledvin, především u pacientů ve věku 75 let a starších a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při titraci dávky přípravku Carzap se doporučuje monitorování sérového kreatininu a draslíku. Do klinického hodnocení pacientů se srdečním selháním nebyli zahrnuti pacienti se sérovým kreatininem > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

### Pediatrická populace (včetně pacientů s poruchou funkce ledvin)

Kandesartan-cilexetil nebyl studován u dětí s úrovní glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (viz bod 4.2).

### Souběžná léčba ACE inhibitorem při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je přípravek Carzap užíván v kombinaci s inhibitory ACE. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a kandesartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být užívány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT1-receptorů v důsledku snížení objemu plazmy a aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron. Z tohoto důvodu musí být u pacientů na hemodialýze přípravek Carzap opatrně titrován za pečlivého monitorování krevního tlaku.

### Stenóza renální arterie

Léčiva, která ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, včetně antagonistů receptoru angiotenzin II (AIIIRA) mohou zvyšovat hodnotu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie jediné ledviny.

### Transplantace ledvin

S podáváním kandesartan-cilexetilu pacientům, kteří podstoupili transplantaci ledvin jsou k dispozici omezené klinické údaje.

### Hypotenze

V průběhu léčby pacientů se srdečním selháním pomocí přípravku Carzap může docházet k hypotenzii. K hypotenzii může dojít také u hypertenzních pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, například u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik. Na počátku léčby je vhodné postupovat se zvýšenou opatrností a snažit se o úpravu hypovolémie.

U pediatrických pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených diuretiky, zejména u těch, kteří mají poruchu funkce ledvin), má být léčba přípravkem Carzap zvažena, a zahájena pod pečlivým lékařským dohledem a měla by být zvažena nižší počáteční dávka (viz bod 4.2).

#### Anestezie a chirurgický zákrok

U pacientů léčených antagonisty angiotensinu II se může po dobu anestezie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze v důsledku blokády renin-angiotensinového systému. Velmi vzácně může být hypotenze závažná do té míry, že bude vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

#### Aortální a mitrální stenóza (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Podobně jako u jiných vazodilatancií je nutné věnovat zvláštní pozornost pacientům s hemodynamicky významnou aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nebudou na podávání antihypertenziv, která působí prostřednictvím inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron, reagovat. Podávání přípravku Carzap se tedy u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Hyperkalémie

Současné podávání přípravku Carzap a draslík šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhražek soli obsahujících draslík nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin, kotrimoxazol, též známý jako trimethoprim/sulfomethoxazol), může způsobit zvýšení hladiny draslíku v séru u pacientů s hypertenzí. Doporučuje se dle potřeby monitorování hladiny draslíku.

U pacientů se srdečním selháním léčených přípravkem Carzap se může vyskytnout hyperkalémie. Po dobu léčby se doporučuje pravidelné sledování hladin draslíku v séru. Kombinace inhibitorů ACE a draslík šetřících diuretik (např. spironolacton) a přípravku Carzap se nedoporučuje a je vhodné ji zvažovat pouze po pečlivém vyhodnocení potenciálního přínosu a rizik.

#### Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně kandesartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kandesartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

#### Všeobecně

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo primárním renálním onemocněním, včetně stenózy renální arterie), byla léčba jinými léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém, spojena s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie nebo vzácně akutního renálního selhání. Možnost podobných účinků nelze u AIIRA vyloučit. Podobně jako u jiných antihypertenziv může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo cerebrovaskulární ischemickou chorobou vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Antihypertenzní účinek kandesartanu může být zvýšen jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak, které jsou předepisovány jako antihypertenziva nebo k jiným indikacím.

#### Těhotenství

Podávání antagonistů angiotenzinu II (AIIRA) nesmí být zahájeno během těhotenství. Pokud se terapie AIIRA nepovažuje za zásadní, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní terapii, která má stanovený bezpečnostní profil pro použití během těhotenství. Při potvrzeném těhotenství je třeba podávání léčby AIIRA ihned ukončit a je-li to vhodné, zahájit alternativní terapii. (viz body 4.3 a 4.6).

Post-menarchální pacientky mají být pravidelně vyšetřeny z důvodu možného těhotenství. Těmto pacientkám, mají být podány odpovídající informace a/nebo provedena potřebná opatření k prevenci rizika expozice přípravkem v průběhu těhotenství (viz bod 4.3 a 4.6).

#### Upozornění na pomocné látky

Přípravek Carzap obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku byl sledován hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (např. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce s těmito léčivými přípravky. Souběžné podávání draslík šetřících diuretik, léků obsahujících draslík, náhrad solí obsahujících draslík či jiných léků, které mohou zvyšovat sérovou hladinu draslíku (např. heparin) může vést ke zvyšování hladiny draslíku v séru. Je třeba podle potřeby monitorovat hodnoty draslíku (viz bod 4.4).

Při současném podávání inhibitorů ACE a přípravků s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v plasmě s projevy toxicity. Podobný účinek může nastat u AIIRA. Použití kandesartanu s lithiem se nedoporučuje. Pokud se prokáže, že je taková kombinace nezbytná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v plazmě.

Při současném podávání AIIRA s nesteroidními antirevmatiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a s neselektivními nesteroidními antirevmatiky) může docházet k oslabení antihypertenzního účinku.

Podobně jako u ACE inhibitorů může souběžné užívání AIIRA a nesteroidních antirevmatik vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště pak u pacientů se stávající špatnou funkcí ledvin. Tato kombinace se má podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a je třeba uvažovat o monitorování funkce ledvin po zahájení souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Během prvního trimestru těhotenství se podávání AIIRA nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání AIIRA je kontraindikováno během 2. a 3. trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).
---

Epidemiologické důkazy ohledně teratogenního rizika po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRA, mohou u této skupiny léčiv existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro podávání v těhotenství. Je-li těhotenství prokázáno, léčba AIIRA má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že podávání AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Děti matek, které AIIRA užívaly, mají být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože o podávání kandesartan-cilexetilu během kojení nejsou k dispozici žádné informace, užití přípravku Carzap se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby s lépe stanoveným profilem bezpečnosti pro podávání během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinky kandesartanu na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně je nutno brát v úvahu, že se v průběhu léčby hypertenze přípravkem Carzap mohou dostavit závratě nebo únava.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Léčba hypertenze

Nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických studiích byly mírné a přechodné. Celkový výskyt nežádoucích účinků neprokázal závislost na dávce ani věku. Nutnost přerušit léčbu v důsledku výskytu nežádoucích účinků byla stejná ve skupině kandesartan-cilexetilu (3,1 %) a ve skupině s placebem (3,2 %).

Na základě souhrnné analýzy údajů z klinických studií u pacientů s hypertenzí byly definovány nežádoucí účinky na kandesartan-cilexetil na základě výskytu nežádoucích účinků u nejméně o 1 % vyšší než výskyt nežádoucích účinků zaznamenaný u placeba. Na základě této definice byly nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky závratě, bolest hlavy a respirační infekce.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingové praxe.

Četnosti používané v tabulkách a v bodě 4.8 jsou následující:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Časté	Respirační infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalémie, hyponatrémie

Poruchy nervového systému	Časté	Závratě/ vertigo, bolesti hlavy
Poruchy respirační, hrudní a mediastinální	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea, intestinální angioedém
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšená hodnota jaterních enzymů, abnormální funkce jater či hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Poškození ledvin včetně selhání ledvin u náchylných pacientů (viz bod 4.4)

#### *Laboratorní nálezy*

Obecně nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv podávání kandesartan-cilexetilu na rutinně stanovované laboratorní hodnoty. Podobně jako u ostatních inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron bylo pozorováno malé snížení hladin hemoglobinu. Rutinní laboratorní monitorování pacientů léčených přípravkem Carzap není obvykle nutné. U pacientů s poruchou funkce ledvin se však doporučuje provádět pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost kandesartan-cilexetilu byla monitorována u 255 dětí a dospívajících, ve věku od 6 do 18 let v průběhu 4 týdenní klinické studie účinnosti a roční otevřené studie (viz bod 5.1). Téměř ve všech třídách orgánových systémů, byla frekvence nežádoucích účinků u dětí v rozsahu časté/méně časté. Zatímco povaha a závažnost nežádoucích účinků jsou podobné jako u dospělých (viz tabulka níže), frekvence všech nežádoucích účinků je vyšší u dětí a mladistvých, a to zejména:

- Bolest hlavy, závrať a infekce horních cest dýchacích jsou u dětí velmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté u dospělých ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).
- Kašel je velmi častý u dětí ( $\geq 1/10$ ) a velmi vzácný u dospělých pacientů ( $< 1/10\ 000$ ).
- Vyrážka je častá u dětí ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a velmi vzácná u dospělých pacientů ( $< 1/10\ 000$ ).
- Hyperkalémie, hyponatrémie a abnormální jaterní funkce jsou méně časté u dětí ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a velmi vzácné u dospělých pacientů ( $< 1/10\ 000$ ).
- Sinusová arytmie, nasopharyngitida a horečka jsou časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a oropharyngeální bolest je velmi častá u dětí ( $\geq 1/10$ ), ale nebyly hlášeny u dospělých. Nicméně tyto nežádoucí účinky jsou dočasné a patří mezi rozšířená dětská onemocnění.

Celkový bezpečnostní profil kandesartan-cilexetilu u pediatrických pacientů není signifikantně rozdílný od bezpečnostního profilu dospělých.

#### *Léčba srdečního selhání*

Profil nežádoucích účinků kandesartan-cilexetilu u dospělých pacientů se srdečním selháním byl konzistentní s farmakologií tohoto léčivého přípravku a zdravotním stavem pacientů. V klinickém programu CHARM porovnávajícím kandesartan-cilexetil v dávkách až do 32 mg (n = 3 803) s placebem (n = 3 796), 21 % pacientů užívajících kandesartan-cilexetil a 16,1 % pacientů, kteří dostávali placebo, přerušilo léčbu z důvodu nežádoucích příhod. Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem byla hyperkalémie, hypotenze a porucha funkce ledvin. Tyto účinky byly běžnější u pacientů nad 70 let věku, diabetiků či jedinců, kterým se podávaly jiné léky ovlivňující systém renin-angiotensin-aldosteron, zejména inhibitory ACE či spironolacton.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingové praxe.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalémie
	Velmi vzácné	Hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Závratě, bolesti hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Poruchy respirační, hrudní a mediastinální	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea, intestinální angioedém
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšená hodnota jaterních enzymů, abnormální funkce jater či hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin včetně selhání ledvin u náchylných pacientů (viz bod 4.4)

#### *Laboratorní nálezy:*

Hyperkalémie a porucha funkce ledvin jsou běžné u pacientů léčených kandesartan-cilexetilem u indikace léčby srdečního selhání. Doporučuje se periodicky monitorovat kreatinin a draslík v séru (viz bod 4.4).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 48  
 100 41 Praha 10  
 webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy*

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování bude symptomatická hypotenze a závrať. V individuálních případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) byla u dospělého pacienta rekonvalescence bez výskytu dalších příznaků.

### *Léčba předávkování*

Pokud by došlo k symptomatické hypotenzii, je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient musí být uložen v poloze na zádech s nohama výše než trup. Pokud toto opatření není dostatečné, musí být zvětšen objem plazmy, např. infuzí fyziologického roztoku. Pokud ani takto není dosaženo uspokojivého stavu pacienta, lze podat sympatomimetika. Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

## 5. PHARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, antagonisté angiotensinu II, samotní.

ATC kód: C09CA06

#### Mechanismus účinku

Angiotensin II je hlavním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má významnou úlohu v patogenezi hypertrofie a poškození konečných orgánů. Hlavní fyziologické účinky angiotensinu II, jako je vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace vodní a minerálové homeostázy a stimulace buněčného růstu, jsou zprostředkovány receptorem typu 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je proléčivo vhodné pro perorální podání. Kandesartan-cilexetil se v průběhu absorpce z gastrointestinálního traktu hydrolyzou esterové vazby rychle přeměňuje na farmakologicky aktivní metabolit, kandesartan. Kandesartan je AIIA, selektivní vůči typu AT<sub>1</sub>, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá žádnou agonistickou aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II a degraduje bradykinin. Nemá žádný vliv na ACE a nepotencuje bradykinin ani substanci P. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan a ACE inhibitory byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže na další hormonální receptory ani iontové kanály, které jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému, ani je jakkoli neblokuje.

Blokáda receptorů pro angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) vyvolává na dávce závislý vzestup plazmatických hladin reninu, angiotensinu I a II a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Hypertenze

U pacientů s hypertenzí způsobuje kandesartan v závislosti na dávce dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je vyvolán poklesem systémové periferní rezistence bez reflexního zrychlení tepu. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku závažné nebo přehnané hypotenze nebo tzv. "rebound" fenoménu po přerušení léčby.

Po jednorázovém podání kandesartan-cilexetilu dochází k nástupu antihypertenzního účinku obecně v průběhu 2 hodin. Při pokračující léčbě se maximálního antihypertenzního účinku, bez ohledu na podávanou dávku, dosáhne do 4 týdnů, přičemž antihypertenzní účinek při dlouhodobém podávání přetrvává. Výsledky metaanalýzy ukázaly, že průměrný aditivní účinek při zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně byl malý. Při zohlednění interindividuální variability se u některých pacientů dá očekávat více než průměrný účinek. Podáním kandesartan-cilexetilu jednou denně se účinně a plynule snížení krevního tlaku udržuje po dobu 24 hodin, s malými rozdíly mezi maximálními a minimálními hodnotami krevního tlaku naměřenými mezi podáním jednotlivých dávek. Antihypertenzní účinek a tolerabilita kandesartanu a losartanu byly porovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích na 1 268 pacientech s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Nejnižší dosažené snížení krevního tlaku (systola/diastola) bylo 13,1/ 10,5 mmHg pro kandesartan-cilexetil 32 mg jednou denně a 10,0/ 8,7 mmHg pro draselnou sůl losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl ve snížení krevního tlaku 3,1/ 1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ /  $p < 0,0001$ ).

Pokud se kandesartan-cilexetil podává spolu s hydrochlorothiazidem, má aditivní účinek na snížení krevního tlaku. Zvýšený antihypertenzní účinek se pozoruje i při kombinaci kandesartan-cilexetilu s amlodipinem či felodipinem.

Léky blokující renin-angiotensin-aldosteron systém mají méně výrazný antihypertenzní účinek u pacientů černé barvy pleti (obvykle jde o „nízkoreninovou“ populaci), než u ostatních pacientů. Týká se to i kandesartan-cilexetilu. V otevřeném klinickém hodnocení, kterého se zúčastnilo 5 156 pacientů s diastolickou hypertenzí, bylo snížení krevního tlaku po dobu léčby kandesartan-cilexetilem signifikantně nižší u pacientů černé barvy pleti, než u ostatních pacientů (14,4/ 10,3 mmHg oproti 19,0/ 12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a nemá buď žádný účinek na rychlost glomerulární filtrace, nebo ji zvyšuje, přičemž renální cévní rezistence a filtrační frakce jsou sníženy. V tříměsíčním klinickém hodnocení u hypertoniků s diabetes mellitus 2. typu a s mikroalbuminurií snížila antihypertenzní léčba kandesartan-cilexetilem vylučování albuminu močí (střední hodnota poměru albumin/ kreatinin 30 %, 95 % CI, rozmezí 15 až 42 %). V současnosti nejsou k dispozici údaje o vlivu kandesartan-cilexetilu na progresi onemocnění do diabetické nefropatie.

V randomizovaném klinickém hodnocení se 4 937 staršími pacienty (věk 70–89, z toho 21 % 80letých a starších) s mírnou až středně těžkou hypertenzí sledovaných v průměru 3,7 roku byl sledován účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (střední hodnota 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan-cilexetil, klesl krevní tlak z 166/ 90 na 145/ 80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/ 90 na 149/ 82 mmHg. V primárním cílovém parametru hodnocení, kterým byly závažné kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu), nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1 000 pacientů/ rok ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30 případy na 1 000 pacientů/ rok v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89, 95% interval spolehlivosti 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### *Pediatrická populace - hypertenze*

Antihypertenzní účinek kandesartanu byl hodnocen u hypertenzních dětí ve věku 1 až 6 let a 6 až 17 let, ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích, vedených k určení optimální dávky (dose ranging), v rozmezí 4 týdnů,

93 pediatrických pacientů ve věku od 1 do 6 let, z nichž 74 % mělo onemocnění ledvin, bylo randomizováno k podávání perorální dávky suspenze kandesartan-cilexetilu 0,05, 0,20 nebo 0,40 mg/kg jedenkrát denně.

Primární metodou analýzy bylo hodnocení změn systolického krevního tlaku (STK) v závislosti na dávce. STK a diastolický krevní tlak (DTK) se snížil z 6,0/5,2 na 12,0/11,1 mmHg oproti výchozí hodnotě ve třech dávkách kandesartan-cilexetilu. Avšak vzhledem k absenci placebo skupiny, zůstává skutečný rozsah efektu na krevní tlak neznámý, což ztěžuje průkazné hodnocení poměru přínosů a rizik v této věkové skupině.

U dětí ve věku od 6 do 17 let, bylo 240 pacientů randomizováno k podávání placebo nebo nízké, střední, vysoké dávky kandesartan-cilexetilu v poměru 1:2:2:2. Pro děti vážící méně než 50 kg byla dávka kandesartan-cilexetilu stanovena na 2, 8 nebo 16 mg jedenkrát denně. U dětí vážících nad 50 kg byla dávka kandesartan-cilexetilu stanovena na 4, 16 nebo 32 mg jedenkrát denně.

U směsných dávek kandesartan-cilexetilu došlo ke snížení STK o 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) a DTK o 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ) oproti výchozím hodnotám. Ve skupině užívající placebo došlo ke snížení SiSTK o 3,667 mmHg ( $p = 0,0074$ ) a SiDTK o 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) oproti výchozím hodnotám. Navzdory velkému placebo efektu, všechny individuální dávky kandesartanu (a všechny směsné dávky) byly signifikantně účinnější než placebo. Maximálního snížení krevního tlaku u dětí vážících méně než 50 kg bylo dosaženo dávkami 8 mg a 16 mg, a poté nastal ustálený stav.

47 % z těchto pacientů bylo černé barvy pleti a 29 % bylo ženského pohlaví; průměrný věk +/- směrodatná odchylka byl 12,9 +/- 2,6 let.

U dětí ve věku od 6 do 17 let docházelo k menšímu efektu na krevní tlak u pacientů černé barvy pleti ve srovnání s pacienty světlé barvy pleti.

#### Srdeční selhání

Podávání kandesartan-cilexetilu snižuje mortalitu, snižuje četnost hospitalizací z důvodů srdečního selhání a zlepšuje symptomy u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory, jak bylo zjištěno v programu CHARM – Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Tento placebem kontrolovaný, dvojitě zaslepený program sledování u pacientů s chronickým selháním srdce (CHF) u pacientů s funkční třídou NYHA II-IV sestával ze tří samostatných studií: CHARM-Alternative ( $n = 2\ 028$ ) u pacientů s LVEF  $< 40\%$  neléčených inhibitory ACE z důvodu intolerance (hlavně z důvodu kašle, 72 %) CHARM-Added ( $n = 2\ 548$ ) u pacientů s LVEF  $< 40\%$  léčených inhibitory ACE a CHARM-Preserved ( $n = 3\ 023$ ) u pacientů s LVEF  $> 40\%$ . Pacienti s optimální výchozí terapií CHF byli randomizováni do skupiny užívající placebo anebo do skupiny užívající kandesartan-cilexetil (titrováno od 4 mg anebo 8 mg jednou denně do 32 mg jednou denně, anebo do nejvyšší tolerované dávky, střední hodnota dávky 24 mg), a byli sledováni po dobu 37,7 měsíců. Po šesti měsících léčby bylo 63,3 % pacientů stále užívajících kandesartan-cilexetil (89 %) na cílové dávce 32 mg.

Ve studii CHARM-Alternative byl složený cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu anebo první hospitalizaci z důvodu chronického srdečního selhání, statisticky významně snížen u kandesartan-cilexetilu v porovnání s placebem, relativní riziko (hazard ratio - HR) 0,77, (95 % CI 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Což odpovídá 23 % snížení relativního rizika. Celkem 33 % pacientů užívajících kandesartan (95 % CI: 30,1 až 36,0) a celkem 40 % pacientů užívajících placebo (95 % CI: 37,0 až 43,1) dosáhlo tohoto koncového parametru, absolutní rozdíl činil 7,0 % (95 % CI: 11,2 až 2,8). Po dobu studie bylo nutno léčit 14 pacientů, aby se zabránilo úmrtí jednoho pacienta v důsledku kardiovaskulární příhody nebo hospitalizaci z důvodu srdečního selhání. Složený cílový parametr zahrnující mortalitu z jakékoli příčiny anebo první hospitalizaci z důvodu chronického srdečního selhání, byl rovněž u kandesartan-cilexetilu statisticky významně snížen HR 0,80, (95 % - CI: 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). Celkem 36,6 % ze skupiny kandesartanu (95 % CI: 33,7 až 39,7) a celkem 42,7 % pacientů ze skupiny placebo (95 % CI: 39,6 až 45,8) dosáhlo tohoto koncového parametru, absolutní rozdíl činil 6,0 % (95 % CI: 10,3 až 1,8). Jak mortalita, tak morbidita (hospitalizace z důvodu chronického srdečního selhání), složky tohoto složeného cílového parametru přispěly k příznivým účinkům kandesartan-cilexetilu. Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení funkční třídy NYHA ( $p = 0,008$ ).

Ve studii CHARM-Added byl složený cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu anebo první hospitalizaci z důvodu chronického srdečního selhání statisticky významně snížen u kandesartan-cilexetilu v porovnání s placebem HR 0,85, 95 %- CI: 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). To odpovídá relativnímu snížení rizika o 15 %. Celkem 37,9 % pacientů ze skupiny kandesartanu (95 % CI: 35,2 až 40,6) a celkem 42,3 % pacientů ze skupiny placebo (95 % CI: 39,6 až 45,1) dosáhlo tohoto koncového parametru, absolutní rozdíl činil 4,4 % (95 % CI: 8,2 až 0,6). Po dobu studie bylo nutno léčit 23 pacientů k tomu, aby se zabránilo úmrtí jednoho pacienta v důsledku kardiovaskulární příhody nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání. Složený cílový parametr zahrnující mortalitu z jakékoli příčiny anebo první hospitalizaci z důvodu chronického srdečního selhání byl také u kandesartan-cilexetilu statisticky významně snížen, HR 0,87 (95 % CI: 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). Celkem 42,2 % pacientů ze skupiny kandesartanu (95 % CI: 39,5 až 45,0) a celkem 46,1 % pacientů ze skupiny placebo (95 % CI: 43,4 až 48,9) dosáhlo tohoto koncového parametru, absolutní rozdíl činil 3,9 % (95 % CI: 7,8 až 0,1). Jak mortalita, tak morbidita (hospitalizace z důvodu chronického srdečního selhání), složky tohoto složeného cílového parametru, přispěly k příznivým účinkům kandesartan-cilexetilu. Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení funkční třídy NYHA ( $p = 0,020$ ).

Ve studii CHARM-Preserved nebylo dosaženo statisticky významného snížení u složeného cílového parametru zahrnujícího kardiovaskulární mortalitu anebo první hospitalizaci z důvodu chronického srdečního selhání, HR 0,89 (95 %- CI: 0,77-1,03,  $p = 0,118$ ).

Mortalita z jakékoli příčiny nebyla při samostatném hodnocení v rámci každé ze tří CHARM studií statisticky významná. Mortalita z jakékoli příčiny se však posuzovala také v souhrnných populacích: u CHARM-Alternative a CHARM-Added, HR 0,88 (95 % -CI: 0,79-0,98  $p = 0,018$ ), a u populace všech tří studií, HR 0,91 (95 % -CI: 0,83-1,00,  $p = 0,055$ ).

Příznivý účinek kandesartanu byl konzistentní nezávisle na věku, pohlaví a souběžné léčbě. Kandesartan-cilexetil byl účinný i u pacientů užívajících souběžně betablokátory a ACE-inhibitory a příznivého účinku bylo dosaženo bez ohledu na to, zdali pacienti užívali nebo neužívali ACE-inhibitory v cílových dávkách doporučených standardními postupy.

U pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí levé komory (ejekční frakce levé komory, LVEF < 40 %) snižuje kandesartan-cilexetil systémovou cévní rezistenci a plicní kapilární tlak, zvyšuje plazmatickou reninovou aktivitu, koncentraci angiotensinu II a snižuje hladiny aldosteronu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce:

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je absolutní biologická dostupnost asi 40 %. Relativní biologická dostupnost po podání tablet je v porovnání se stejným perorálním roztokem 34 % s velmi malou variabilitou. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost tabletové lékové formy je tudíž 14 %. Střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je dosaženo 3 až 4 hodiny po podání tablety. Plazmatické koncentrace kandesartanu se v rozmezí terapeutických dávek lineárně zvyšují s dávkou. Nebyly pozorovány rozdíly ve farmakokinetice kandesartanu v závislosti na pohlaví. Plocha pod křivkou koncentrací kandesartanu v plazmě v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Kandesartan se silně váže na plazmatické bílkoviny (z více než 99 %). Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biodostupnost kandesartanu není ovlivněna příjmem potravy.

#### Biotransformace a eliminace

Kandesartan se eliminuje převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře se metabolizuje v játrech (CYP2C9). Dostupné studie vzájemného působení neuvádějí žádný účinek na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě údajů *in vitro* se nepředpokládá žádná interakce *in vivo* u léků, jejichž metabolismus závisí na isoenzimech CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 či CYP3A4 cytochromu P450. Konečný poločas eliminace kandesartanu činí přibližně 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Celková plazmatická clearance kandesartanu je asi 0,37 ml/min/kg, přičemž renální clearance je asi 0,19 ml/min/kg. K renální eliminaci kandesartanu dochází jak glomerulární filtrací, tak aktivní tubulární sekrecí. Po perorálním podání kandesartan-cilexetilu značeného  $^{14}C$  je 26 % dávky vyloučeno močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolity, zatímco 56 % dávky je vyloučeno stolicí jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolit.

#### Farmakokinetika u zvláštních populací:

U starších osob (nad 65 let) se ve srovnání s mladými zvyšuje hodnota  $C_{max}$  o 50 % a AUC, o 80 %. Vliv podané dávky přípravku Carzap na krevní tlak i frekvenci výskytu nežádoucích účinků jsou však v obou věkových skupinách podobné (viz bod 4.2).

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin bylo u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin po opakovaném podání přípravku pozorováno zvýšení hodnot  $C_{max}$  o 50 % a AUC, o 70 %, ale hodnoty  $t_{1/2}$  nebyly změněny. Odpovídající změny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly přibližně 50 %, resp. 110 %. Terminální  $t_{1/2}$  kandesartanu bylo u pacientů s poruchou funkce ledvin přibližně dvakrát delší. AUC kandesartanu je u hemodialyzovaných pacientů podobná jako u pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Ve dvou studiích zahrnujících pacienty smírným až středně závažným poškozením jater došlo k nárůstu průměrného AUC kandesartanu o přibližně 20 % v jedné studii a 80 % ve druhé studii (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici zkušenosti s pacienty se závažným poškozením jater.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika kandesartanu byla hodnocena u hypertenzních dětí ve věku od 1 do 6 let a od 6 do 17 let ve dvou jednotlivých studiích farmakokinetiky. 10 dětem ve věku 1 až 6 let s tělesnou hmotností od 10 do 25 kg byla podávána jednotlivá dávka perorální suspenze 0,2 mg/kg. Nebyla pozorována žádná korelace mezi  $C_{max}$  a AUC spolu s věkem a váhou.

Žádná data vztahující se ke clearance nebyla shromážděna; a proto je možnost korelace mezi clearance a váhou/věkem v této populaci je neznámá.

22 dětským pacientům ve věku 6 až 17 let byla podávána jednotlivá dávka tablety 16 mg. Nebyla pozorována žádná korelace mezi  $C_{max}$  a AUC s věkem. Zdá se však, že váha významně koreluje s  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) a AUC ( $p=0,011$ ). Žádná data vztahující se ke clearance nebyla shromážděna; a proto je možnost korelace mezi clearance a váhou/věkem v této populaci je neznámá.

Děti starší 6 let byly podobně vystaveny stejné dávce jako dospělí pacienti.

Farmakokinetika kandesartan-cilexetilu nebyla studována u pediatrických pacientů mladších jednoho roku.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistuje žádný důkaz abnormální systémové či lokální orgánové toxicity při klinicky relevantních dávkách. V předklinických studiích bezpečnosti vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myši, potkanů, psů a opic. Kandesartan způsoboval snížení parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan způsoboval účinky na ledviny (jako např. intersticiální nefritida, dilatace basofilních tubulů, zvýšení plazmatických koncentrací močoviny a kreatininu), které mohou být sekundární v důsledku hypotenzního účinku vedoucího k alteraci perfuze ledvin. Dále kandesartan vyvolával hyperplazii/ hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Má se za to, že tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá se, že by hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk byla klinicky relevantní při použití terapeutických dávek kandesartanu. V pokročilých stádiích těhotenství byla pozorována fetotoxicita (viz bod 4.6). Údaje ze zkoušek mutagenity *in vitro* a *in vivo* ukazují, že kandesartan nebude mít za podmínek klinického používání mutagenní či klastogenní aktivitu.

Kancerogenní účinky kandesartanu nebyly prokázány.

Preklinické studie u normotenzních neonatálních a juvenilních potkanů, kandesartan způsoboval redukci tělesné hmotnosti a hmotnosti srdce. Stejně jako u dospělých zvířat, tyto účinky jsou považovány za výsledek farmakologického působení kandesartanu. Při nejnižší dávce 10 mg/kg byla u dětí ve věku 1 až 6 let, kterým byl kandesartan-cilexetil podáván v dávce 0,2 mg/kg byla hladina expozice kandesartanu 12 a 78 krát vyšší, u dětí ve věku 6 až 17 let, kterým byl podáván kandesartan-cilexetil v dávce 16 mg byla hladina expozice kandesartanu 7 až 54 krát vyšší.

V těchto studiích nebyla pozorována žádná indentifikovaná úroveň efektu, bezpečnostní rozsah pro účinky na hmotnost srdce a klinický význam těchto nálezů není znám.

Systém renin-angiotensin-aldosteron hraje kritickou roli při uterinním vývoji ledvin. Bylo prokázáno, že blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron vede u velmi mladých myši k abnormálnímu vývoji ledvin. Podávání léčiv, které přímo působí na systém renin-angiotensin-aldosteron, může ovlivnit normální vývoj ledvin. Proto by dětem mladším než 1 rok neměl být přípravek Carzap podáván (viz bod 4.3).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Hyprolóza (E 463)  
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)  
Magnesium-stearát (E 572)  
Triethyl-citrát (E 1505)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr

Velikosti balení: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Carzap 8 mg: 58/745/11-C

Carzap 16 mg: 58/746/11-C

Carzap 32 mg: 58/747/11-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 11. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 3. 2017

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 6. 2025