

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Casaro 8 mg tablety
Casaro 16 mg tablety
Casaro 32 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Casaro 8 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 105,85 mg monohydrátu laktózy.

Casaro 16 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 74,155 mg monohydrátu laktózy.

Casaro 32 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 148,31 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Casaro 8 mg:

Růžové až červenohnědé tablety s bělavým mozaikovým vzhledem, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety (průměr 8,00 mm ± 0,20 mm) s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

Casaro 16 mg:

Světle růžové až bledě červené, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety (průměr 7,14 mm ± 0,20 mm) s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

Casaro 32 mg:

Světle růžové až bledě červené, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety (průměr 9,52 mm ± 0,20 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Casaro je indikován k:

- léčbě primární hypertenze u dospělých.

- léčbě hypertenze u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let.
- léčbě dospělých pacientů se srdečním selháním a poruchou systolické funkce levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 40\%$), pokud léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) není tolerována, nebo jako přídatná léčba k léčbě inhibitory 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).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování u hypertenze

Doporučená počáteční dávka a obvyklá udržovací dávka přípravku Casaro je 8 mg jednou denně. Většiny antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován, lze dávku zvýšit na 16 mg jednou denně, až na maximálně 32 mg jednou denně. Léčba má být upravena podle odpovědi krevního tlaku.

Casaro lze také podávat společně s jinými antihypertenzivy (viz body 4.3, 4.4., 4.5 a 5.1). Bylo prokázáno, že přidání hydrochlorothiazidu má při různých dávkách přípravku Casaro aditivní antihypertenzní účinek.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava počáteční dávky.

Pacienti s deplecí intravaskulárního objemu

U pacientů s rizikem vzniku hypotenze, jako jsou pacienti s možnou deplecí intravaskulárního objemu, může být zvážena počáteční dávka 4 mg (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na hemodialýze, je počáteční dávka 4 mg. Dávka má být titrována podle odpovědi na léčbu. U pacientů s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin v terminálním stádiu ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15$ ml/min) jsou klinické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávka 4 mg jednou denně. Dávku lze upravit podle odpovědi na léčbu. Přípravek Casaro je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz body 4.3 a 5.2).

Pacienti černé pleti

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u pacientů černé pleti méně výrazný než u pacientů jiné rasy. V důsledku toho může být na zabezpečení kontroly krevního tlaku u pacientů černé pleti potřebné častější zvýšení dávky přípravku Casaro a souběžná léčba, než je tomu u pacientů jiné rasy (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Děti a dospívající od 6 do 18 let věku:

Doporučená počáteční dávka je 4 mg jednou denně.

Pacienti s tělesnou hmotností < 50 kg: U pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován, lze dávku zvýšit na maximálně 8 mg jednou denně.

Pacienti s tělesnou hmotností ≥ 50 kg: U pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován, lze dávku zvýšit na 8 mg jednou denně a následně na 16 mg jednou denně, pokud je to zapotřebí (viz bod 5.1).

Dávky vyšší než 32 mg nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Většiny antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů.

U dětí s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. pacienti léčení diuretiky, zejména pokud mají poruchu funkce ledvin) má být léčba přípravkem Casaro započata pod přísným lékařským dohledem a má být zváženo podávání nižší počáteční dávky, než je obecná počáteční dávka uvedená výše (viz bod 4.4).

U dětí, jejichž glomerulární filtrace je nižší než 30 ml/min/1,73 m², nebylo podávání přípravku Casaro studováno (viz bod 4.4).

Pediatrickí pacienti černé pleti

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u pacientů černé pleti méně výrazný než u pacientů jiné rasy (viz bod 5.1).

Děti mladší 1 roku až <6 let

Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku 1 až <6 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Přípravek Casaro je kontraindikován u dětí mladších 1 roku (viz bod 4.3).

Dávkování při srdečním selhání

Obvyklá doporučená počáteční dávka přípravku Casaro je 4 mg jednou denně. Postupné zvyšování na cílovou 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 zahrnovat posouzení funkce ledvin včetně monitorování sérového kreatininu a draslíku.

Přípravek Casaro může být podáván s další léčbou srdečního selhání, včetně inhibitorů ACE, beta-blokátorů, diuretik a digitalisu nebo s kombinací těchto léčivých přípravků. Přípravek Casaro může být souběžně podáván s inhibitory ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním i přes optimální standardní léčbu srdečního selhání, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány. Kombinace inhibitoru ACE, kalium-šetřícího diuretika a přípravku Casaro se nedoporučuje a má se zvážet pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Zvláštní populace

U starších pacientů nebo u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu nebo poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Casaro u dětí od novorozeneckého věku do 18 let nebyla v léčbě srdečního selhání stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Casaro se podává jednou denně nezávisle na příjmu potravy.

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna potravou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Děti mladší jednoho roku věku (viz bod 5.3).
- Souběžné užívání přípravku Casaro s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Existují důkazy, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání). Duální blokáda RAAS prostřednictvím 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 se léčba uskutečnit pouze 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 souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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.

Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém lze u citlivých pacientů léčených kandesartanem očekávat změny funkce ledvin.

Při použití kandesartanu u hypertenzních pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné monitorování hladin draslíku a kreatininu v séru. U pacientů s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin v terminálním stádiu ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) jsou klinické zkušenosti omezené. U těchto pacientů je zapotřebí dávku kandesartanu opatrně titrovat za pečlivého monitorování krevního tlaku.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním má zahrnovat periodické hodnocení funkce ledvin, obzvláště u pacientů ve věku 75 let a starších, a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Během titrace dávky kandesartanu se doporučuje monitorování sérového kreatininu a draslíku. Do klinického hodnocení pacientů se srdečním selháním nebyli zahrnuti pacienti se sérovým kreatininem $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Pediatrická populace, včetně pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin

Kandesartan nebyl studován u dětí s glomerulární filtrací nižší než $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (viz bod 4.2).

Souběžná léčba inhibitory ACE při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, obzvláště hypotenze, hyperkalémie a snížené renální funkce (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je kandesartan 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 souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT_1 -receptoru, vznikající následkem redukovaného objemu plasmy a aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Z tohoto důvodu má být kandesartan u pacientů na hemodialýze opatrně titrován při pečlivém monitorování krevního tlaku.

Stenóza renální arterie

Léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém, včetně inhibitorů receptorů pro angiotenzin II (AIIRAs), mohou zvyšovat hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinin u pacientů s oboustrannou stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie u solitární ledviny.

Transplantace ledvin

Existují omezené klinické zkušenosti s podáváním kandesartanu pacientům po transplantaci ledvin.

Hypotenze

V průběhu léčby kandesartanem u pacientů se srdečním selháním se může vyskytnout hypotenze. K hypotenzii může dojít také u hypertenzních pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, například u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik. Na počátku léčby je třeba postupovat s opatrností a pokusit se o úpravu hypovolémie.

U dětí s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. pacienti léčení diuretiky, obzvláště pacienti s poruchou renální funkce) má být léčba kandesartanem započata pod pečlivým lékařským dohledem a má být zvaženo podávání nižší úvodní dávky (viz bod 4.2).

Anestezie a chirurgické zákroky

U pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II se může po dobu anestezie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze na základě blokády renin-angiotenzinového systému. Ve velmi vzácných případech může jít o těžkou hypotenzii, která může vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

Stenóza aortální a mitrální chlopně (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Podobně jako u jiných vasodilatancií, je u pacientů s hemodynamicky významnou stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvýšená opatrnost.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí prostřednictvím inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Použití kandesartanu se proto u této populace nedoporučuje.

Hyperkalémie

Souběžné podávání kandesartanu a kalium-šetřících diuretik, doplňků s obsahem draslíku, náhrad soli obsahujících draslík nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (např. heparin, kotrimoxazol, také známý jako trimethoprim/sulfamethoxazol), může u pacientů s hypertenzí vyvolat zvýšení hladin draslíku v séru. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

U pacientů se srdečním selháním léčených kandesartanem se může vyskytnout hyperkalémie. Doporučuje se pravidelné monitorování sérového draslíku. Kombinace inhibitoru ACE, kalium-šetřícího diuretika (jako je spironolakton) a kandesartanu se nedoporučuje a má se zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik.

Obecné

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisí především na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo základním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie), je léčba jinými léčivými přípravky, která ovlivňují tento systém, spojena s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie a vzácně akutního renálního selhání. Tyto projevy nelze vyloučit ani u antagonistů angiotenzinu II (AIIRAs). Podobně jako u jiných antihypertenziv může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo k náhlé mozkové cévní příhodě.

Antihypertenzní účinek kandesartanu může být zvýšen jinými léčivými přípravky, které snižují krevní tlak, a to v případě, že jsou předepsány jako antihypertenziva, nebo i v jiných indikacích.

Těhotenství

Léčba antagonisty angiotenzinu II (AIIRAs) nemá být během těhotenství zahajována. Pokud není pokračování léčby AIIRAs považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba AIIRAs má být ukončena okamžitě a pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

U postmenarcheálních pacientek je třeba pravidelně zvažovat možnost těhotenství. Je třeba podat příslušné informace a/nebo přijmout příslušná opatření týkající se prevence rizika expozice kandesartanu v těhotenství (viz bod 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Casaro obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy 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

Mezi sloučeniny, které byly zkoumány v klinických farmakokinetických studiích, patří hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální antikonceptiva (tj. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce s těmito léčivými přípravky.

Souběžné podávání kalium-šetřících diuretik, doplňků s obsahem draslíku, náhrad soli obsahujících draslík, nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (např. heparin), může vést ke zvýšení hladin draslíku v séru. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby (viz bod 4.4).

Při souběžném podávání inhibitorů ACE a lithia byl pozorován reverzibilní vzestup hladin lithia v séru s projevy toxicity. Podobná interakce se může vyskytnout při souběžném podávání AIIRAs. Použití kandesartanu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném podávání AIIRAs spolu s nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (tj. selektivní inhibitory COX-2, kyselina acetylsalicylová (>3 g/den) a neselektivní NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku.

Podobně jako u inhibitorů ACE, může souběžné užívání AIIRAs a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a dále ke zvýšení hladin draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou renální funkcí. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je zapotřebí zvážit monitorování renálních funkcí ihned po zahájení souběžné léčby a potom v pravidelných intervalech.

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

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Používání AIIRAs se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Používání AIIRAs je během 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRAs, mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby prostřednictvím AIIRAs považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu se zavedeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Když je těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRAs má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě AIIRAs ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (snížená renální funkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici AIIRAs počínaje od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola renální funkce a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly AIIRAs, mají být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože o používání kandesartanu během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Casaro se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějším bezpečnostním profilem pro použití během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie hodnotící vliv kandesartanu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je však nutné uvážit, že během léčby přípravkem Casaro se mohou příležitostně vyskytnout závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Léčba hypertenze

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích byly mírné a přechodné. Celkový výskyt nežádoucích příhod nevykazoval žádnou spojitost a podanou dávkou nebo věkem pacienta. Nutnost přerušit léčbu v důsledku výskytu nežádoucích příhod byla podobná ve skupině s kandesartan-cilexetilem (3,1 %) a ve skupině s placebem (3,2 %).

V souhrnné analýze údajů z klinických studií u hypertenzních pacientů byly nežádoucí účinky kandesartanu definovány na základě výskytu o nejméně 1 % vyšším než při podávání placeba. Na základě této definice byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky závratě/vertigo, bolest hlavy a respirační infekce.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh.

Četnosti výskytu použité v tabulkách v sekci 4.8 jsou: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
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	Závrat'/vertigo, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea, intestinální angioedém
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, urtikárie, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolest zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin včetně renálního selhání u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Laboratorní nálezy

Obecně nebyl nalezen klinicky významný vliv podávání kandesartanu na rutinně stanovované laboratorní hodnoty. Podobně jako u ostatních inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému bylo pozorováno malé snížení hladin hemoglobinu. U pacientů léčených kandesartanem obvykle není nutné rutinní sledování laboratorních hodnot. U pacientů s poruchou funkce ledvin se však doporučuje provádět pravidelné sledování sérového draslíku a kreatininu.

Pediatrická populace

Bezpečnost kandesartanu byla sledována u 255 dětí a dospívajících s hypertenzí ve věku 6 až <18 let během čtyřtýdenní studie klinické účinnosti a během jednoleté otevřené studie (viz bod 5.1). Téměř ve všech třídách orgánových systémů je četnost výskytu nežádoucích účinků u dětí v rozmezí časté/méně časté. Ačkoli je povaha a závažnost nežádoucích účinků podobná jako u dospělých (viz tabulka výše), četnost výskytu všech nežádoucích účinků je u dětí a dospívajících vyšší, především v případě:

Bolesti hlavy, závratí a infekcí horních cest dýchacích, které jsou „velmi časté“ u dětí a „časté“ u dospělých.

Kašle, který je „velmi častý“ u dětí a „velmi vzácný“ u dospělých.

Vyrážky, která je „častá“ u dětí a „velmi vzácná“ u dospělých.

Hypekalémie, hyponatrémie a abnormální jaterní funkce, které jsou „méně časté“ u dětí a „velmi vzácné“ u dospělých.

Sinusové arytmie, nazofaryngitidy a horečky, které jsou „časté“ a orofaryngeální bolesti, která je „velmi častá“ u dětí, ačkoli žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl hlášen u dospělých.

Toto jsou však přechodná onemocnění, které se v dětství vyskytují často.

Celkový bezpečnostní profil kandesartanu se u pediatrických pacientů nijak významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

Léčba srdečního selhání

Profil nežádoucích účinků kandesartanu u dospělých pacientů se srdečním selháním byl konzistentní s farmakologií léku a zdravotním stavem pacientů. V klinickém programu CHARM porovnávajícím kandesartan v dávkách do 32 mg (n=3803) s placebem (n=3796), 21,0 % pacientů užívajících kandesartan a 16,1 % pacientů, kteří dostávali placebo, přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hyperkalémie, hypotenze a porucha funkce ledvin. Tyto události byly častější u pacientů ve věku nad 70 let, u diabetiků nebo u jedinců léčených jinými léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, obzvláště inhibitory ACE a/nebo spironolaktonem.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
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	Závrať, bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea, intestinální angioedém
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, rash, urtikárie, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolest zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin včetně renálního selhání u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Laboratorní nálezy

Hyperkalémie a porucha funkce ledvin jsou časté u pacientů léčených kandesartanem v indikaci srdeční selhání. Doporučuje se pravidelné sledování sérového kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Na základě farmakologických úvah je pravděpodobné, že hlavním projevem předávkování může být symptomatická hypotenze a závrať. V jednotlivých hlášených případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) u dospělého pacienta došlo k plnému zotavení.

Léčba

V případě vzniku symptomatické hypotenze je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient má být položen do supinační polohy s dolními končetinami výše než trup. Pokud to není dostačující, má být zvětšen objem intravaskulární tekutiny podáním infúze, např. fyziologického roztoku. Pokud ani výše popsání opatření nejsou dostačující, je možné podat sympatomimetika. Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs), samotní, ATC kód: C09CA06

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primárním vazoaktivním hormonem renin-angiotenzin-aldosteronového systému a má úlohu v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má také úlohu v patogenezi hypertrofie a poškození cílových orgánů. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II, jako je vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace homeostázy solí a vody a stimulace buněčného růstu jsou zprostředkovány prostřednictvím receptoru typu 1 (AT₁).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je proléčivo vhodné k perorálnímu podání. Během absorpce z gastrointestinálního traktu se kandesartan-cilexetil esterovou hydrolýzou rychle konvertuje na farmakologicky aktivní látku, kandesartan. Kandesartan je AIIIRA selektivní pro receptory AT₁, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá žádnou agonistickou aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II a degraduje bradykinin. Kandesartan nevykazuje žádný účinek na ACE a nezvyšuje koncentraci bradykininu nebo substance P. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan a inhibitory ACE byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartanem. Kandesartan se neváže na jiné receptory pro hormony nebo jiné iontové kanály, které jsou důležité v kardiovaskulární regulaci, a ani je neblokuje. Antagonizace receptorů pro angiotenzin II (AT₁) vyvolává na dávce závislý vzestup plasmatických hladin reninu, angiotenzinu I a II a pokles plasmatických hladin aldosteronu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí způsobuje kandesartan na dávce závislý dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je vyvolán poklesem systémové periferní rezistence, bez reflexního zvýšení srdečního tepu. Nejsou žádné známky toho, že by po prvním podání docházelo ke vzniku těžké nebo zesílněné hypotenze, nebo tzv. „rebound“ fenoménu po přerušení léčby.

Po jednorázovém podání kandesartanu se projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Při kontinuální léčbě bez ohledu na podávanou dávku je většina antihypertenzního účinku dosaženo v průběhu 4 týdnů a tento antihypertenzní účinek přetrvává v průběhu dlouhodobé léčby. Výsledky metaanalýzy poukázaly na skutečnost, že průměrný účinek zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně byl nízký. Při uvážení interindividuální variability se u některých pacientů dá očekávat vyšší než průměrný efekt. Podáním kandesartanu jednou denně se účinné a rovnoměrné snížení krevního tlaku udržuje po dobu 24 hodin, s malými rozdíly mezi maximálními hodnotami krevního tlaku a hodnotami krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu naměřenými mezi podáním jednotlivých dávek. Antihypertenzní účinek a tolerabilita kandesartanu a losartanu byly porovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích u 1268 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Nejnižší dosažená redukce krevního tlaku (systola/diastola) byla 13,1/10,5 mmHg pro kandesartan 32 mg jednou denně a 10,0/8,7 mmHg pro draselnou sůl losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl v redukci krevního tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kombinace kandesartanu s hydrochlorothiazidem má aditivní účinek na snížení krevního tlaku. Zvýšení antihypertenzního účinku je pozorováno také při kombinaci kandesartanu s amlodipinem nebo felodipinem.

Léčivé přípravky blokující renin-angiotenzin-aldosteronový systém mají méně výrazný antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti (obvykle jde o „nízko-reninovou“ populaci) než u pacientů jiné rasy. Týká se to i kandesartanu. V otevřeném klinickém hodnocení, kterého se zúčastnilo 5156 pacientů s diastolickou hypertenzí, bylo snížení krevního tlaku po dobu léčby kandesartanem signifikantně nižší u pacientů černé pleti, než u pacientů jiné rasy (14,4/10,3 mmHg proti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a udržuje nebo zvyšuje glomerulární filtrační rychlost, zatímco renální vaskulární rezistenci a filtrační frakci snižuje. V tříměsíčním klinickém hodnocení u hypertoniků s diabetes mellitus 2. typu a s mikroalbuminurií zredukovala antihypertenzní medikace

kandesartan-cilexilem vylučování albuminu močí (poměr albumin/kreatinin průměrně 30 %, 95% CI 15–42 %). V současné době nejsou k dispozici žádná data o vlivu kandesartanu na progresi diabetické nefropatie.

Účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (průměrná dávka 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl hodnocen v randomizované klinické studii u 4937 starších pacientů (ve věku 70–89 let, z toho 21 % ve věku 80 let a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 let (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou dle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak ze 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mmHg. V primárních koncových ukazatelích, při závažných kardiovaskulárních příhodách (kardiovaskulární mortalita, ischemická mozková příhoda bez smrtelných následků a infarkt myokardu bez smrtelných následků) nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1000 pacientoroků ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30 případy na 1000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89; 95% CI 0,75 až 1,06; $p=0,19$).

Dvě velké randomizované, kontrolované klinické studie (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) zkoumaly použití inhibitoru ACE v kombinaci s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

ONTARGET byla studie provedená u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu doprovázeného prokázaným poškozením cílových orgánů. VA NEPHRON-D byla studie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

Tyto studie neprokázaly žádný významný příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární výsledky a mortalitu, bylo však pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze ve srovnání s monoterapií. Vzhledem k jejich podobným farmakodynamickým vlastnostem jsou tyto výsledky relevantní i pro jiné inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla studie navržená k testování přínosu přidání aliskirenu ke standardní léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním nebo oběma. Studie byla předčasně ukončena kvůli zvýšenému riziku nepříznivých výsledků. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly číselně častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a nežádoucí příhody a závažné nežádoucí příhody (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem.

Pediatrická populace – hypertenze

Antihypertenzní účinky kandesartanu byly hodnoceny u dětí s hypertenzí ve věku 1 až <6 let a ve věku 6 až <17 let ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických, 4 týdenních studiích s různým dávkováním.

U dětí ve věku 1 až <6 let bylo randomizováno 93 pacientů, z nichž 74 % mělo onemocnění ledvin, do skupin užívajících perorálně suspenzi kandesartanu v dávce 0,05; 0,20 nebo 0,40 mg/kg jednou denně. Primární metodou analýzy byl sklon změny systolického krevního tlaku (SBP, *systolic blood pressure*) jako funkce dávky. SBP a diastolický krevní tlak (DBP, *diastolic blood pressure*) poklesly o 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mmHg oproti původní hodnotě napříč třemi dávkovacími schémata kandesartanu. Jelikož však nebyla použita placebová skupina, skutečný rozsah účinku na krevní tlak zůstává nejasná, takže přesvědčivé posouzení přínosu a rizika je pro tuto věkovou skupinu obtížné.

U dětí ve věku 6 až <17 let bylo randomizováno 240 pacientů k užívání placebo nebo nízkých, středně vysokých a vysokých dávek kandesartanu v poměru 1:2:2:2. U dětí s tělesnou hmotností <50 kg byly dávky kandesartanu 2, 8 nebo 16 mg jednou denně. U dětí s tělesnou hmotností >50 kg byly dávky kandesartanu 4, 16 nebo 32 mg jednou denně.

Kandesartan v souhrnných dávkách snižoval systolický krevní tlak o 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) a diastolický krevní tlak o 6,6 mmHg ($p = 0,0029$) oproti původním hodnotám. V placebové skupině došlo také ke snížení systolického krevního tlaku, a to o 3,7 mmHg ($p = 0,0074$), a diastolického krevního tlaku o 1,80 mmHg ($p = 0,0992$) oproti původním hodnotám. Přes výrazný placebo efekt bylo veškeré individuální dávkování kandesartanu (a veškeré souhrnné dávkování) signifikantně významnější oproti placebo. Maximální odpověď ve smyslu snížení krevního tlaku byla u dětí s tělesnou hmotností pod 50 kg dosažena při dávkách 8 mg a u dětí s tělesnou hmotností nad 50 kg při dávkách 16 mg a účinek byl v tomto bodě vyrovnaný.

47 % ze zúčastněných respondentů studie byli pacienti černé pleti a 29 % bylo ženského pohlaví; průměrný věk \pm SD byl 12,9 \pm 2,6 roku. U dětí ve věku 6 až <17 let byl pozorován sklon k nižšímu účinku na krevní tlak u pacientů černé pleti ve srovnání s pacienty jiné rasy.

Srdeční selhání

Tak, jak bylo zjištěno v programu CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), léčba kandesartanem snižuje mortalitu, redukuje hospitalizaci z důvodů srdečního selhání a zlepšuje symptomy u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory.

Tento placebem kontrolovaný, dvojitě zaslepený studijní program u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF, *chronic heart failure*) s třídou klasifikace dle NYHA II-IV sestával ze tří samostatných studií: CHARM-Alternative ($n = 2028$) u pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) ≤ 40 % neléčených inhibítorem ACE kvůli intoleranci (hlavně kvůli kašli, 72 %), CHARM-Added ($n = 2548$) u pacientů s LVEF ≤ 40 % léčených inhibítorem ACE a CHARM-Preserved ($n = 3023$) u pacientů s LVEF > 40 %. Pacienti s optimální základní terapií CHF byli randomizováni do skupiny užívající placebo anebo do skupiny užívající kandesartan (v dávkě od 4 mg anebo 8 mg jednou denně do 32 mg jednou denně, anebo v nejvyšší tolerované dávkě, s průměrnou dávkou 24 mg), v mediáně sledování 37,7 měsíců. Po šesti měsících léčby 63 % pacientů užívajících kandesartan (89 % bylo na cílové dávkě 32 mg).

Ve studii CHARM-Alternative byl souborný cílový parametr (*composite endpoint*) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání signifikantně snížen u kandesartanu v porovnání s placebem, poměr rizika (HR, *hazard ratio*) 0,77 (95% CI: 0,67 až 0,89; $p < 0,001$). To odpovídá 23% relativnímu snížení rizika. U 33,0 % pacientů užívajících kandesartan (95% CI: 30,1 až 36,0) a 40,0 % pacientů na placebo (95% CI: 37,0 až 43,1) se objevil tento cílový parametr, absolutní rozdíl 7,0 % (95% CI: 11,2 až 2,8). 14 pacientů bylo v průběhu studie nutno ošetřit, jednoho pacienta s cílem zabránit úmrtí na kardiovaskulární příhodu, ostatní byli hospitalizováni kvůli léčbě srdečního selhání. Souborný cílový parametr (*composite endpoint*) mortality ze všech příčin anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání byly také signifikantně snížené u kandesartanu, HR 0,80 (95% CI: 0,70 až 0,92; $p = 0,001$). U 36,6 % pacientů léčených kandesartanem (95% CI: 33,7 až 39,7) a 42,7 % pacientů léčených placebem (95% CI: 39,6 až 45,8) se vyskytnul tento cílový parametr, absolutní rozdíl 6,0 % (95% CI: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizace kvůli CHF), jako složky těchto souborných koncových parametrů (*composite endpoints*) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu. Léčba kandesartanem vedla ke zlepšení v klasifikaci dle NYHA ($p = 0,008$).

Ve studii CHARM-Added byl souborný koncový parametr (*composite endpoint*) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli CHF signifikantně snížen u kandesartanu v porovnání s placebem, HR 0,85 (95% CI: 0,75 až 0,96, $p = 0,011$). To odpovídá relativnímu snížení rizika o 15 %. U 37,9 % (95% CI: 35,2 až 40,6) pacientů léčených kandesartanem a 42,3 % (95% CI: 39,6 až 45,1) pacientů léčených placebem se objevil tento cílový parametr, absolutní rozdíl 4,4 % (95% CI: 8,2 až 0,6). 23 pacientů bylo v průběhu studie nutno ošetřit, jednoho pacienta s cílem zabránit úmrtí na kardiovaskulární příhodu, ostatní byli hospitalizováni kvůli léčbě srdečního selhání. Souborný koncový parametr (*composite endpoint*) mortality ze všech příčin anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání byly také signifikantně snížené u kandesartanu, HR 0,87 (95% CI:

0,78 až 0,98, $p=0,021$). U 42,2 % pacientů léčených kandesartanem (95% CI: 39,5 až 45,0) a 46,1 % pacientů léčených placebem (95% CI: 43,4 až 48,9) se vyskytnul tento cílový parametr, absolutní rozdíl 3,9 % (95% CI: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita jako složky těchto souborných cílových parametrů (*composite endpoints*) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu. Léčba kandesartanem vedla ke zlepšení v klasifikaci dle NYHA ($p=0,020$).

Ve studii CHARM-Preserved nebylo dosaženo žádného statisticky významného snížení u souborného koncového parametru (*composite endpoint*) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli CHF, HR 0,89 (95% CI: 0,77 – 1,03; $p=0,118$).

Mortalita z jakéhokoliv důvodu nebyla statisticky signifikantní při posuzování samostatně v každé ze tří studií CHARM. Mortalita z jakéhokoliv důvodu se však posuzovala také v souborné populaci, CHARM-Alternative a CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 až 0,98, $p=0,018$), a rovněž ve všech třech studiích HR 0,91 (95% CI: 0,83 až 1,00; $p=0,055$).

Příznivé účinky kandesartanu byly konzistentní bez ohledu na věk, pohlaví a souběžnou léčbu. Kandesartan byl účinný též u pacientů užívajících souběžně beta-blokátory a inhibitory ACE a příznivého účinku bylo dosaženo bez ohledu na to, jestli pacienti užívali nebo neužívali inhibitory ACE v cílových dávkách doporučených léčebnými směrnicemi.

U pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí levé komory (LVEF ≤ 40 %) snižuje kandesartan systémovou cévní rezistenci a plicní kapilární tlak v zaklínění, zvyšuje plasmatickou reninovou aktivitu a hladinu angiotenzinu II, a snižuje hladiny aldosteronu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil konvertován na léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti přibližně 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 14 %. Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna příjmem potravy. Průměrný čas dosažení maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) po podání tablet je 3–4 hodiny. Plocha pod křivkou koncentrací kandesartanu v plasmě v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Kandesartan je eliminován převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře je metabolizován v játrech (CYP2C9). Dostupné interakční studie neukazují žádný vliv na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů se neočekává interakce *in vivo* s léčivými, jejichž metabolismus je zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Terminální poločas eliminace kandesartanu je přibližně 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Celková plasmatická clearance kandesartanu je asi 0,37 ml/min/kg, renální clearance je asi 0,19 ml/min/kg. Na renální eliminaci kandesartanu se podílí jak glomerulární filtrace, tak aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání radioaktivně značeného ¹⁴C-kandesartan-cilexetilu je přibližně 26 % dávky vyloučeno močí ve formě kandesartanu a 7 % ve formě neaktivních metabolitů, zatímco asi 56 % dávky je vyloučeno stolicí ve formě kandesartanu a 10 % ve formě neaktivních metabolitů.

Linearita/nelinearita

Sérové koncentrace kandesartanu se zvyšují lineárně se zvyšujícími se dávkami v rozmezí terapeutických dávek.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice kandesartanu související s pohlavím.

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin bylo u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin po opakovaném podání kandesartanu pozorováno zvýšení hodnot C_{max} a AUC o 50 %, resp. 70 %, ale hodnoty $t_{1/2}$ byly srovnatelné se zdravými jedinci. Odpovídající hodnoty u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly zvýšeny o 50 %, resp. 110 %. Konečné hodnoty $t_{1/2}$ kandesartanu byly u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dvojnásobné. AUC kandesartanu u hemodialyzovaných pacientů je podobná jako u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Ve dvou studiích s pacienty s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno zvýšení hodnot AUC kandesartanu, v jedné studii přibližně o 20 %, ve druhé studii přibližně o 80 % (viz bod 4.2). Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu byly hodnoceny u dětí s hypertenzí ve věku 1 až <6 let a ve věku 6 až <17 let ve dvou jednodávkových farmakokinetických studiích.

Ve skupině dětí ve věku 1 až <6 let užilo 10 dětí s hmotností 10 až <25 kg jednorázovou dávku perorální suspenze kandesartanu ve výši 0,2 mg/kg. Mezi C_{max} a AUC nebyla žádná korelace s ohledem na věk a hmotnost. Nebyla shromažďována žádná data týkající se clearance; proto je možnost korelace mezi clearance a hmotností/věkem v této populaci neznámá.

Ve skupině dětí ve věku 6 až <17 let užilo 22 dětí jednorázovou dávku ve formě 16 mg tablety. Mezi C_{max} a AUC nebyla žádná korelace s ohledem na věk. Nicméně, hmotnost pravděpodobně signifikantně korelovala s C_{max} ($p=0,012$) a AUC ($p=0,011$). Nebyla shromažďována žádná data týkající se clearance, proto je možnost korelace mezi clearance a hmotností/věkem v této populaci neznámá.

Děti ve věku >6 let měly expozici podobnou jako dospělí, kterým byla podávána stejná dávka.

Farmakokinetika kandesartanu nebyla studována u pediatrických pacientů ve věku <1 rok.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Není k dispozici žádný důkaz abnormální systémové či lokální orgánové toxicity při klinicky relevantním dávkování. V předklinických bezpečnostních studiích vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myši, potkanů, psů a opic. Kandesartan působil redukcí parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Účinky na ledviny (jako např. intersticiální nefritida, dilatace tubulů, basofilní tubuly, zvýšení plasmatických hladin ury a kreatininu) vyvolané kandesartanem mohou být sekundární v důsledku hypotenze, vedoucí k alteraci renální perfúze.

Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny jsou pokládány za výsledek farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá se, že by

hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk byla klinicky relevantní při použití terapeutických dávek kandesartanu.

V preklinických studiích normotenzních novorozených a juvenilních potkanů způsoboval kandesartan pokles tělesné hmotnosti a hmotnosti srdce. Stejně jako u dospělých zvířat jsou tyto účinky pokládány za výsledek farmakologického účinku kandesartanu. Při nejnižší dávce 10 mg/kg byla expozice kandesartanu mezi 12násobkem a 78násobkem hladin naměřených u dětí ve věku 1 až <6 let užívajících kandesartan v dávce 0,2 mg/kg a mezi 7násobkem a 54násobkem hladin naměřených u dětí ve věku 6 až <17 let, které užívaly kandesartan v dávce 16 mg. Jelikož nebyl v těchto studiích zjištěn žádný pozorovatelný účinek hladiny přípravku, bezpečnostní rozpětí pro tyto účinky na hmotnost srdce a klinická relevance těchto nálezů nejsou známy.

V pokročilých stádiích těhotenství byla pozorována fetotoxicita (viz bod 4.6).

Na základě zkoušek mutagenity *in vitro* a *in vivo* je nepravděpodobné, že by kandesartan vykazoval mutagenní či klastogenní aktivitu při klinickém použití.

Kancerogenita kandesartanu nebyla dokázána.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém hraje kritickou úlohu v *in utero* vývoji ledvin. Bylo prokázáno, že blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému vede k abnormálnímu vývoji ledvin u velmi mladých myší. Podávání léčiv, která účinkují přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může alterovat normální vývoj ledvin. Z toho důvodu nemají děti mladší 1 roku kandesartan užívat (viz bod 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Hypromelóza 2910
Kalcium-stearát
Červený oxid železitý (E172)
Hyprolosa
Dihydrát dinatrium edetátu
Mikrokrytalická celulóza, sušená

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr nebo PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Casaro 8 mg: 58/055/21-C
Casaro 16 mg: 58/056/21-C
Casaro 32 mg: 58/057/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2025