

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Casaro 8 mg  
Casaro 16 mg  
Casaro 32 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Casaro 8 mg:*

Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 105,85 mg monohydrátu laktózy.

*Casaro 16 mg:*

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 74,155 mg monohydrátu laktózy.

*Casaro 32 mg:*

Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 148,31 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

*Casaro 8 mg:*

Ružové až červenohnedé s belavou mozaikou, okrúhle, bikonvexné, neobalené tablety (priemer 8,00 mm ± 0,20 mm) s deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane.

*Casaro 16 mg:*

Svetloružové až svetločervené, okrúhle, bikonvexné, neobalené tablety (priemer 7,14 mm ± 0,20 mm) s deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane.

*Casaro 32 mg:*

Svetloružové až svetločervené, okrúhle, bikonvexné, neobalené tablety (priemer 9,52 mm ± 0,20 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Casaro je indikované na:

- liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov.

- liečbu hypertenzie u detí a dospelých vo veku 6 až 18 rokov.
- liečbu dospelých pacientov so zlyhávaním srdca a zhoršenou systolickou funkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 40\%$ ), keď inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) nie sú tolerované alebo ako podporná liečba k inhibítorom ACE u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca napriek optimálnej liečbe, keď antagonisty mineralokortikoidových receptorov nie sú tolerované (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná začiatková a zvyčajná udržiavacia dávka Casara je 8 mg raz denne. Maximum antihypertenzného účinku sa dosiahne v priebehu 4 týždňov. U niektorých pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, sa dávka môže zvýšiť na 16 mg jedenkrát denne a maximálne 32 mg jedenkrát denne. Liečba sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Casaro sa môže podávať aj s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Pri rôznych dávkach Casara sa zistilo, že pridaním hydrochlórtiazidu sa dosiahne aditívny antihypertenzný účinok.

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky.

#### *Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov podstupujúcich hemodialýzu, sa podáva začiatková dávka 4 mg. Dávka sa má upraviť v závislosti od reakcie pacienta na liečbu. Klinické skúsenosti u pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 15$  ml/min) sú obmedzené (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 4 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa odpovede pacienta na liečbu. Casaro je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Pacienti čiernej rasy*

Antihypertenzný účinok kandesartanu je u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy nižší. Preto dosiahnutie kontroly krvného tlaku u tejto skupiny pacientov môže častejšie ako u iných vyžadovať zvyšovanie dávok Casara a súbežne podávaných liekov (pozri časť 5.1).

#### *Pediatrická populácia*

##### *Deti a dospelí vo veku 6 až 18 rokov:*

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg jedenkrát denne.

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 50$  kg: U pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, sa dávka môže zvýšiť na maximálne 8 mg jedenkrát denne.

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg: U pacientov, u ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, sa dávka môže zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne, a potom v prípade potreby na 16 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Dávky vyššie ako 32 mg sa neskúmali u pediatrických pacientov.

Vo väčšine prípadov sa antihypertenzný účinok dosahuje v priebehu 4 týždňov.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba Casarom začať pod prísny lekárskym dohľadom a je potrebné zvážiť nižšiu začiatočnú dávku, ako je zvyčajná začiatočná dávka uvedená vyššie (pozri časť 4.4).

Casaro sa neskúmalo u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie nižšou ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrickí pacienti čiernej rasy*

Antihypertenzný účinok kandesartanu je u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy menej výrazný (pozri časť 5.1).

#### *Deti vo veku menej ako 1 rok až < 6 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku 1 až < 6 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Casaro je kontraindikované u detí vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 4.3).

#### Dávkovanie pri zlyhávaní srdca

Zvyčajná odporúčaná začiatočná dávka Casara je 4 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie na cieľovú dávku 32 mg jedenkrát denne (maximálna dávka) alebo na najvyššiu tolerovanú dávku sa vykonáva zdvojnásobením dávok v najmenej 2-týždňových intervaloch (pozri časť 4.4). Vyšetrenie pacientov so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať hodnotenie funkcie obličiek vrátane monitorovania kreatinínu a draslíka v sére.

Casaro možno podávať súbežne s inou liečbou zlyhávania srdca, vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov, diuretík a digoxínu alebo kombinácie týchto liekov. Casaro sa môže podávať súbežne s inhibítorom ACE u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca napriek optimálnej štandardnej liečbe zlyhávania srdca, keď antagonisty mineralokortikoidových receptorov nie sú tolerované. Kombinácia inhibítora ACE, draslík šetriaceho diuretika a Casara sa neodporúča a má sa zvažovať iba po starostlivom zhodnotení možných prínosov a rizík (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, s poruchou funkcie obličiek alebo miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava začiatočnej dávky.

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Casaro sa má užívať jedenkrát denne nezávisle od jedla. Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Deti vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 5.3).
- Súbežné používanie Casara s liekmi, ktoré obsahujú aliskirén, je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

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

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

Existujú dôkazy, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, liečba sa má uskutočniť len pod dohľadom odborného lekára a za častého sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

##### Porucha funkcie obličiek

Podobne ako pri iných liekoch inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, aj u citlivých pacientov, liečených kandesartanom, sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek.

U hypertonikov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva kandesartan, sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových koncentrácií draslíka a kreatinínu. Je málo skúseností u pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min). U týchto pacientov sa má dávka kandesartanu titrovať opatrne, pri starostlivom monitorovaní krvného tlaku.

Sledovanie pacientov so zlyhávaním srdca má zahŕňať pravidelné hodnotenie renálnych funkcií, predovšetkým u pacientov vo veku 75 rokov a starších a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Počas titrácie dávky kandesartanu sa odporúča monitorovať koncentrácie kreatinínu a draslíka v sére. Klinické štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca nezahŕňali pacientov so sérovým kreatinínom > 265 mmol/l (> 3 mg/dl).

##### Pediatrická populácia, vrátane pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

##### Súbežná liečba inhibítorom ACE pri zlyhávaní srdca

Riziko vzniku nežiaducich účinkov, predovšetkým hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť, ak sa kandesartan užíva v kombinácii s inhibítorom ACE. Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu mineralokortikoidových receptorov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť pod dohľadom odborníka a za častého sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

##### Hemodialýza

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

##### Stenóza renálnej artérie

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

##### Transplantácia obličiek

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

### Hypotenzia

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

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba kandesartanom začať pod prísny lekársky dohľadom a je potrebné zvážiť nižšiu začiatočnú dávku (pozri časť 4.2).

### Anestézia a chirurgický zákrok

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

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

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

### Primárny hyperaldosteronizmus

U pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom sa všeobecne nedosahujú pozitívne výsledky pri podávaní antihypertenzív pôsobiacich prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa u týchto pacientov podávanie kandesartanu neodporúča.

### Hyperkaliémia

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

U pacientov so zlyhávaním srdca liečených kandesartanom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín draslíka v sére. Kombinácia inhibítora ACE, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktón) a kandesartanu sa neodporúča a má sa starostlivo zvažovať iba po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

### Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca, alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), bolo podávanie iných liekov ovplyvňujúcich tento systém spojené s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavejšie s akútnym zlyhaním obličiek. Možnosť podobného pôsobenia AIIIRA sa nemôže vylúčiť. Ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Antihypertenzný účinok kandesartanu sa môže zvýšiť ďalšími liekmi s účinkom na zníženie krvného tlaku, či už predpísaných ako antihypertenzíva alebo na ďalšie indikácie.

### Gravidita

AIIIRA sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak pokračovanie liečby AIIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť nastavené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba AIIIRA musí byť okamžite ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

U pacientok po menarché sa má pravidelne zisťovať možná gravidita. Na prevenciu rizika expozície počas gravidity je potrebné dostatočne informovať pacientku a/alebo prijať príslušné opatrenia (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Pomocné látky

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

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

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

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

Ako pri inhibítoroch ACE, súbežné užívanie AIIRA a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s už predtým existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich príhod, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

#### Gravidita

Použitie AIIRA sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity pri podávaní inhibítorov ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú konkluzívne, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku liečby AIIRA, môžu existovať

podobné riziká pre túto skupinu liečiv. Ak pokračovanie liečby AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť nastavené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA počas druhého a tretieho trimestra indukuje humánnu fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

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

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť starostlivo sledované z hľadiska hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Pretože nie sú k dispozícii informácie o použití kandesartanu počas dojčenia, Casaro sa neodporúča a dáva sa prednosť alternatívnej liečbe s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, a to najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

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

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Casarom občas dochádza k výskytu závratu alebo únavy.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Liečba hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich účinkov nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, či s vekom pacienta. Výskyt prípadov ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov kandesartan-cilexetilu (3,1 %) bol podobný ako pri placebe (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce účinky kandesartan-cilexetilu definované na základe najmenej o 1% vyššieho výskytu ako bol výskyt pri podávaní placeba. Na základe tejto definície sú najčastejšími nežiaducimi reakciami závrat/vertigo, bolesť hlavy a respiračné infekcie.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Frekvencie použité v tabuľkách v rámci časti 4.8 sú: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie obličiek, vrátane renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

### Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti sa počas liečby kandesartanom nezistilo žiadne klinicky významné ovplyvnenie bežných laboratórných parametrov. Podobne ako pri iných inhibítoroch systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovalo mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu v krvi. U pacientov užívajúcich kandesartan nie sú potrebné žiadne rutinné kontroly laboratórných parametrov. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka a kreatinínu v sére.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť kandesartan-cilexetilu sa sledovala u 255 detí a dospievajúcich s hypertenziou vo veku 6 až < 18 rokov počas 4-týždňovej štúdie zameranej na klinickú účinnosť a 1-ročnej nezaslepanej štúdie (pozri časť 5.1). Takmer vo všetkých rozličných triedach orgánových systémov sa frekvencia nežiaducich udalostí u detí pohybovala v rozmedzí časté/menej časté. Kým povaha a závažnosť nežiaducich udalostí je podobná ako u dospelých (pozri tabuľku vyššie), frekvencia všetkých nežiaducich udalostí je vyššia u detí a dospievajúcich, a to najmä:

Bolesť hlavy, závrat a infekcia horných dýchacích ciest sú „veľmi časté“ u detí a „časté“ u dospelých.

Kašeľ je „veľmi častý“ u detí a „veľmi zriedkavý“ u dospelých.

Vyrážka je „častá“ u detí a „veľmi zriedkavá“ u dospelých.

Hyperkaliémia, hyponatriémia a porucha funkcie pečene sú „menej časté“ u detí a „veľmi zriedkavé“ u dospelých.

Sínusová arytmia, nazofaryngitída, pyrexia sú „časté“ a bolesť orofaryngu je „veľmi častá“ u detí, u dospelých však neboli hlásené žiadne prípady. Ide však o prechodné stavy, ktoré sa vyskytujú v detstve často.

Celkový profil bezpečnosti kandesartan-cilexetilu u pediatrických pacientov sa významne neodlišuje od profilu bezpečnosti u dospelých.

### Liečba zlyhávania srdca

Profil nežiaducich účinkov kandesartanu u dospelých pacientov so zlyháváním srdca bol zhodný s farmakológiou liečiva a zdravotným stavom pacientov. V klinickom programe CHARM, porovnávajúcom kandesartan v dávkach do 32 mg (n=3 803) s placebom (n=3 796), 21 % pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil a 16,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo, prerušilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli hyperkaliémia, hypotenzia a porucha funkcie obličiek.

Tieto udalosti boli častejšie u pacientov starších ako 70 rokov, u diabetikov alebo u osôb, ktoré dostávali ďalšie lieky, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, najmä inhibitory ACE a/alebo spironolaktón.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie podľa hlásení z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperkaliémia
	Veľmi zriedkavé	Hyponatriémia



Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Porucha funkcie obličiek, vrátane zlyhania obličiek u citlivých pacientov (pozri časť 4.4).

#### *Laboratórne nálezy*

Hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek sú u pacientov s indikáciou zlyhávania srdca liečených kandesartanom časté. Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového kreatinínu a draslíka (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Na základe farmakologických účinkov je pravdepodobné, že hlavnými prejavmi predávkovania môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartan-cilexetil) prebehlo zotavenie dospelého pacienta bez komplikácií.

### Liečba

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacienta je potrebné uložiť do polohy ležmo s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je potrebné doplniť plazmatický objem infúziou napr. 0,9 % roztoku chloridu sodného. Ak sa uvedenými opatreniami nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetiká. Kandesartan sa z cirkulácie nedá odstrániť hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II (ARBs), samotné; ATC kód: C09CA06

#### Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón v systéme renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie, zlyhávania srdca a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má dôležitý význam aj v patogenéze hypertrofiie a poškodenia cieľových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT<sub>1</sub>).

#### Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je proliečivo a je vhodný na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo konvertuje na aktívnu formu, kandesartan, v dôsledku esterovej hydrolýzy. Kandesartan je AIIRA a vykazuje selektivitu pre receptor AT<sub>1</sub>, na ktorý sa pevne viaže a pomaly z neho disociuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a degraduje bradykinín. Kandesartan nevykazuje žiadny účinok na ACE, ani na potenciáciu bradykinínu či substancie P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan s inhibítormi ACE, bol výskyt kašľa nižší u pacientov, ktorí dostávali kandesartan-cilexetil. Kandesartan sa neviaže na iné receptory pre hormóny, ani neblokuje iné receptory pre hormóny, ani iónové kanály, ktoré sú dôležité v regulačných procesoch kardiovaskulárneho systému. Výsledkom antagonistického pôsobenia na receptory angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) je od dávky závislé zvýšenie plazmatických koncentrácií renínu, koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Hypertenzia*

U pacientov s hypertenziou vyvoláva kandesartan od dávky závislé, dlhodobé zníženie artériového tlaku krvi. Antihypertenzný účinok je dôsledkom zníženia systémovej periférnej rezistencie bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nie sú náznaky toho, že by po prvom podaní dochádzalo k vzniku významnej hypotenzie, resp. tzv. „rebound“ fenoménu po prerušení liečby.

Antihypertenzný účinok obvykle nastupuje do 2 hodín od podania jednorazovej dávky kandesartan-cilexetilu. Pri kontinuálnej liečbe ktoroukoľvek dávkou sa maximálne zníženie tlaku krvi zvyčajne dosiahne v priebehu štyroch týždňov a udržiava sa počas dlhodobej liečby. Podľa výsledkov metaanalýzy bol priemerný účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg jedenkrát denne nízky. Berúc do úvahy interindividuálnu variabilitu, u niektorých pacientov sa dá očakávať vyšší ako priemerný účinok. Podaním kandesartan-cilexetilu jedenkrát denne sa účinné a rovnomerné zníženie tlaku krvi udržiava počas 24 hodín, s malými rozdielmi medzi maximálnymi hodnotami a hodnotami na konci dávkovacieho intervalu. Antihypertenzný účinok a tolerabilita kandesartanu a losartanu sa porovnávali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u 1 268 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systolický/diastolický) bolo 13,1/10,5 mmHg pre kandesartan-cilexetil v dávke 32 mg podávaný jedenkrát denne a 10,0/8,7 mmHg pre draselnú soľ losartanu v dávke 100 mg podávanú jedenkrát denne (rozdiel v znížení krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kombinácia kandesartan-cilexetilu s hydrochlórtiazidom má aditívny účinok na znižovanie krvného tlaku. Zvýšený antihypertenzný účinok sa prejavuje aj pri súbežnom podávaní kandesartan-cilexetilu s amlodipínom alebo felodipínom.

Lieky blokujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón majú menej výrazný antihypertenzný účinok u pacientov čiernej rasy (zvyčajne ide o populáciu s nízkou hladinou renínu) ako u ostatných pacientov. Týka sa to aj kandesartanu. V otvorenej klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom signifikantne nižšie u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej rasy (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a nemá žiadny vplyv na glomerulárnu filtráciu, ani nezvyšuje rýchlosť glomerulárnej filtrácie, hoci renálna cievna rezistencia a filtračná frakcia sú znížené. V trojmesačnej klinickej štúdií u hypertonikov s diabetom 2. typu a s mikroalbuminúriou antihypertenzná liečba kandesartan-cilexetilom redukovala vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín, priemerne 30 %, 95 % IS 15-42 %). V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o vplyve kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinok kandesartan-cilexetilu, podávaného jedenkrát denne v dávke 8 - 16 mg (priemerná dávka 12 mg), na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotil v randomizovanej klinickej štúdií u 4 937 starších pacientov (vek 70 - 89 rokov; z toho 21 % 80 ročných a starších) s miernou až stredne ťažkou hypertenziou trvajúcej v priemere 3,7 rokov (Study on Cognition and Prognosis in the

Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou, pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, krvný tlak klesol zo 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolnej skupine zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom cieľovom ukazovateli, ktorým boli veľké kardiovaskulárne príhody (kardiovaskulárna mortalita, ischemická cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 príhod na 1 000 patientskych rokov v skupine pacientov liečených kandesartanom, v porovnaní s 30 prípadmi na 1 000 patientskych rokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89; 95 % IS 0,75 až 1,06,  $p=0,19$ ).

Dve veľké randomizované, kontrolované štúdie (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE s blokátorom receptora angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia uskutočnená u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo s diabetom mellitus 2. typu s preukázaným poškodením cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali žiadny významný pozitívny vplyv na obličky a/alebo kardiovaskulárne výsledky a mortalitu, pozorovalo sa však zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie v porovnaní s monoterapiou. Vzhľadom na ich podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre iné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola štúdia navrhnutá tak, aby skúmala prínos pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptora angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo s obidvoma. Štúdia bola ukončená predčasne z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov. Kardiovaskulárne úmrtie a cievna mozgová príhoda sa vyskytovali numericky častejšie v skupine s aliskirénom ako v skupine s placebom a skúmané nežiaduce príhody a závažné nežiaduce príhody (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) boli hlásené častejšie v skupine s aliskirénom ako v skupine s placebom.

#### *Pediatrická populácia - hypertenzia*

Antihypertenzné účinky kandesartanu sa hodnotili u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a vo veku 6 až < 17 rokov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrových štúdiách so 4-týždňovým trvajúcim nastavením dávky.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov bolo 93 pacientov, z ktorých 74 % malo ochorenie obličiek, randomizovaných na liečbu perorálnou suspenziou kandesartan-cilexetilu v dávke 0,05; 0,20 alebo 0,40 mg/kg jedenkrát denne. Primárnou metódou analýzy bol sklon (strmosť) zmeny systolického krvného tlaku (SKT) ako funkcia dávky. SKT a diastolický krvný tlak (DKT) poklesli o 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mmHg oproti východiskovej hodnote pri všetkých troch dávkach kandesartan-cilexetilu. Keďže nebola založená placebová skupina, skutočný rozsah účinku na krvný tlak je stále nejasný, čo sťažuje presvedčivé posúdenie prínosu a rizika v tejto vekovej skupine.

U detí vo veku 6 až < 17 rokov bolo 240 pacientov randomizovaných na užívanie placeba alebo nízkych, stredne vysokých alebo vysokých dávok kandesartan-cilexetilu v pomere 1: 2: 2: 2. U detí s hmotnosťou < 50 kg boli dávky kandesartan-cilexetilu 2, 8 alebo 16 mg jedenkrát denne. U detí s hmotnosťou > 50 kg boli dávky kandesartan-cilexetilu 4, 16 alebo 32 mg jedenkrát denne. Kandesartan v kombinovaných dávkach znížil SiSBD (sitting systolic blood pressure) o 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) a SiDBP (sitting diastolic blood pressure) ( $p = 0,0029$ ) o 6,6 mmHg oproti východiskovým hodnotám. Aj v placebovej skupine bolo zníženie SiSBP o 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) a

SiDBP o 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) od východiskových hodnôt. Napriek značnému účinku placebo všetky individuálne dávky kandesartanu (a všetky kombinované dávky) boli významne lepšie ako placebo. Maximálna odpoveď pri znižovaní krvného tlaku u detí do a nad 50 kg sa dosiahla pri dávkach 8 mg a 16 mg, v tomto poradí, a účinok bol v tomto bode vyrovnaný.

47 % zaradených pacientov boli pacienti čiernej rasy a 29 % bolo žien; priemerný vek  $\pm$  SD (štandardná odchýlka) bol 12,9  $\pm$  2,6 rokov. U detí vo veku 6 až < 17 rokov bol trend menšieho vplyvu na krvný tlak u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy.

#### *Zlyhávanie srdca*

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

Tento placebom kontrolovaný, dvojito zaslepený program klinickej štúdie u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (Chronic heart failure, CHF) s funkčným stupňom NYHA II-IV pozostával z troch samostatných štúdií: CHARM-Alternative ( $n=2\ 028$ ) u pacientov s  $LVEF \leq 40\%$  neliečených inhibítorom ACE kvôli intolerancii (hlavne kvôli kašľu, 72 %); CHARM-Added ( $n=2\ 548$ ) u pacientov s  $LVEF \leq 40\%$  a liečených inhibítorom ACE a CHARM-Preserved ( $n=3\ 023$ ) u pacientov s  $LVEF > 40\%$ . Pacienti s optimálnou liečbou CHF pri vstupnom vyšetrení boli randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo alebo do skupiny užívajúcej kandesartan-cilexetil (v dávke od 4 mg alebo 8 mg jedenkrát denne až po 32 mg jedenkrát denne alebo v najvyššej tolerovanej dávke, s priemernou dávkou 24 mg) s mediánom sledovania 37,7 mesiacov. Po 6 mesiacoch liečby bolo 63 % pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil (89 %) na cieľovej dávke 32 mg.

V štúdií CHARM-Alternative bol zložený cieľový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému zlyhávaniu srdca signifikantne znížený s kandesartanom v porovnaní s placebom (pomer rizika (Hazard ratio, HR) 0,77 (95 % IS 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Toto zodpovedá 23 % zníženiu relatívneho rizika. Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 33 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 30,1 až 36,0) a u 40 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 37,0 až 43,1), absolútny rozdiel 7 % (95 % IS: 11,2 až 2,8). Na predídenie úmrtiu jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácii jedného pacienta kvôli liečbe zlyhávania srdca potrebovalo liečbu počas trvania štúdie 14 pacientov. Výskyt zloženého cieľového ukazovateľa celkovej mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému zlyhávaniu srdca bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane HR 0,80 (95 % IS: 0,70-0,92,  $p=0,001$ ). Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 36,6 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 33,7 až 39,7) a u 42,7 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 39,6 až 45,8), absolútny rozdiel 6,0 % (95 % IS: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizácia kvôli chronickému zlyhávaniu srdca), ako zložky tohto zloženého cieľového ukazovateľa prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartan-cilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii funkčného stavu podľa NYHA ( $p=0,008$ ).

V štúdií CHARM-Added bol zložený cieľový ukazovateľ týkajúci sa kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému zlyhávaniu srdca signifikantne nižší pri kandesartane ako u placebo, HR 0,85 (95 % IS 0,75 až 0,96,  $p=0,011$ ). Toto zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 15 %. Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 37,9 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 35,2 až 40,6) a u 42,3 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 39,6 až 45,1), absolútny rozdiel 4,4 % (95 % IS: 8,2 až 0,6). Na zabránenie úmrtia jedného pacienta na kardiovaskulárnu príhodu alebo hospitalizácie jedného pacienta kvôli liečbe zlyhávania srdca potrebovalo liečbu počas trvania štúdie 23 pacientov. Zložený cieľový ukazovateľ mortality zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému zlyhávaniu srdca bol tiež signifikantne znížený pri kandesartane HR 0,87 (95 % IS 0,78 až 0,98,  $p=0,021$ ). Tento ukazovateľ sa zaznamenal u 42,2 % pacientov užívajúcich kandesartan (95 % IS: 39,5 až 45,0) a u 46,1 % pacientov dostávajúcich placebo (95 % IS: 43,4 až 48,9), absolútny rozdiel 3,9 % (95 % IS: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita ako zložky týchto zložených cieľových ukazovateľov prispeli k priaznivým účinkom kandesartanu. Liečba kandesartan-cilexetilom viedla k zlepšeniu v klasifikácii funkčného stavu podľa NYHA ( $p=0,020$ ).

V štúdií CHARM-Preserved sa nedosiahlo štatisticky významné zníženie týkajúce sa zloženého cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej mortality alebo prvej hospitalizácie kvôli chronickému zlyhávaniu srdca, HR 0,89 (95 % IS: 0,77 až 1,03,  $p=0,118$ ).

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

Priaznivé účinky kandesartanu boli podobné bez ohľadu na vek, pohlavie a súbežnú liečbu. Kandesartan bol účinný aj u pacientov, užívajúcich súbežne betablokátory a inhibítory ACE a prínos sa dosiahol bez ohľadu na to, či pacienti užívali alebo neužívali inhibítory ACE v cieľových dávkach odporúčaných liečebnými smernicami.

U pacientov s chronickým zlyháváním srdca a zníženou systolickou funkciou ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF  $\leq 40$  %) kandesartan znižuje systémovú cievnu rezistenciu a pľúcny kapilárny tlak v zaklivení, zvyšuje aktivitu renínu v plazme a koncentráciu angiotenzínu II a znižuje hladiny aldosterónu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kandesartan-cilexetil konvertuje na aktívnu formu - kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartan-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s tým istým perorálne podaným roztokom je približne 34 %, s veľmi malou variabilitou. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 14 %. Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia ( $c_{max}$ ) sa dosiahne o 3 - 4 hodiny po užití tablety. Plocha pod časovou krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu (AUC) nie je významne ovplyvnená príjmom potravy.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro*, by sa nemala očakávať žiadna interakcia *in vivo* s liečivami, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny eliminačný polčas kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Celková hodnota plazmatického klirensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota renálneho klirensu je približne 0,19 ml/min/kg. Renálna eliminácia kandesartanu prebieha mechanizmom glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Po perorálnom podaní kandesartan-cilexetilu značeného  $^{14}C$  sa približne 26 % podanej dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

### Linearita/nelinearita

V rámci terapeutického rozmedzia sa sérové koncentrácie kandesartanu zvyšujú lineárne so zvyšujúcimi sa dávkami.

### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

#### Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike kandesartanu súvisiace s pohlavím.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty  $c_{\max}$  a AUC kandesartanu približne o 50 % a 70 %; avšak  $t_{1/2}$  nebol v porovnaní s hodnotou pri normálnej funkcii obličiek zmenený. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o približne 50 % a 110 %. Terminálny  $t_{1/2}$  kandesartanu bol u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek približne dvojnásobný. AUC kandesartanu u pacientov podstupujúcich dialýzu bola podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

V dvoch štúdiách u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa pozoroval nárast priemernej AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu sa hodnotili u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a 6 až < 17 rokov v dvoch FK štúdiách s jednorazovou dávkou.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov užilo 10 detí s hmotnosťou 10 až < 25 kg jednorazovú dávku 0,2 mg/kg perorálnej suspenzie. Nezistila sa žiadna korelácia medzi  $c_{\max}$  a AUC a vekom alebo hmotnosťou. Nezožbierali sa žiadne údaje o klírense, a preto nie je známa možnosť korelácie medzi klírensom a hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

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

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

Farmakokinetika kandesartan-cilexetilu sa neskúmala u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok.

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

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz abnormálnej systémovej toxicity alebo lokálnej orgánovej toxicity pri klinicky relevantnom dávkovaní. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinkov na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval zníženie hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií močoviny a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Okrem toho môže kandesartan spôsobiť aj hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sa pripisujú farmakologickým účinkom kandesartanu. Nepredpokladá sa, že by hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek bola pri použití terapeutických dávok kandesartanu u ľudí klinicky relevantná.

V predklinických štúdiách u normotenzných novorodených a juvenilných potkanov spôsobil kandesartan zníženie telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Rovnako ako u dospelých zvierat, tieto účinky sa považujú za dôsledok farmakologického účinku kandesartanu. Pri najnižšej dávke 10 mg/kg sa expozícia kandesartanu pohybovala medzi 12- a 78-násobkom hladiny zistenej u detí vo veku 1 až

< 6 rokov, ktoré dostávali kandesartan-cilexetil v dávke 0,2 mg/kg a medzi 7- až 54-násobkom hladiny zistenej u detí vo veku 6 až < 17 rokov, ktoré dostávali kandesartan-cilexetil v dávke 16 mg. Keďže v týchto štúdiách sa neidentifikovala hladina bez pozorovaného účinku, bezpečnostné rozmedzie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam tohto zistenia nie sú známe.

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

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

Karcinogenita nebola dokázaná.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón zohráva kľúčovú úlohu vo vývine obličiek *in utero*. Preukázalo sa, že blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón vedie k abnormálnemu vývinu obličiek u veľmi mladých myší. Podávanie liekov, ktoré pôsobia priamo na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže ovplyvniť normálny vývin obličiek. Preto deti vo veku menej ako 1 rok nemajú užívať Casaro (pozri časť 4.3).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob  
hypromelóza 2910  
stearát vápenatý  
červený oxid železitý (E172)  
hydroxypropylcelulóza  
edetán disodný  
sušená mikrokryštalická celulóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

OPA/Al/PVC/Al blister alebo PVC/PVdC/Al blister, škatuľka.

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 a 98 tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

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

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLA**

Casaro 8 mg: 58/0161/22-S  
Casaro 16 mg: 58/0162/22-S  
Casaro 32 mg: 58/0163/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023