

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Canocord 4 mg tablety  
Canocord 8 mg tablety  
Canocord 16 mg tablety  
Canocord 32 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 4 mg.  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 8 mg.  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 16 mg.  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 32 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

	4mg tableta	8mg tableta	16mg tableta	32mg tableta
Laktosa	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Canocord 4 mg: bílé, mírně bikonvexní, kulaté tablety o průměru 7 mm se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 8 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety o průměru 7 mm se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 16 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety o průměru 7 mm se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 32 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety o průměru 9 mm se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Canocord je indikován k:

- Léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů.
- 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 ACE není tolerována, nebo jako přídatná léčba k inhibitorům ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, i přes optimální terapii, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování při hypertenzi

Doporučená počáteční a obvyklá udržovací dávka přípravku Canocord je 8 mg jednou denně. Většina antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátním způsobem kontrolován, lze dávku zvýšit na 16 mg jednou denně, až na maximálně 32 mg jednou denně. Léčbu je třeba upravovat podle odezvy krevního tlaku.

Přípravek Canocord se může také podávat s jinými antihypertenzivy (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Byl prokázán aditivní antihypertenzní účinek přidáním hydrochlorothiazidu u různých dávek přípravku Canocord.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky.

#### *Pacienti s deplecí intravaskulárního objemu*

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

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Počáteční dávka 4 mg se doporučuje u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na hemodialýze. Dávka se má upravit v závislosti na reakci pacienta na léčbu. U pacientů s velmi závažnou poruchou funkce ledvin nebo se selháním ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou klinické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s mírnou anebo se středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje počáteční dávka 4 mg jednou denně. Dávka se může upravit podle odpovědi na léčbu. Přípravek Canocord je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Pacienti černé pleti*

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u černošských pacientů v porovnání s ostatními pacienty nižší. Z tohoto důvodu může být na zabezpečení kontroly krevního tlaku u černošů potřebné častější zvýšení dávky přípravku Canocord a souběžná terapie, než je tomu u ostatních pacientů (viz bod 5.1).

### Pediatrická populace

#### *Děti a dospívající ve věku 6 až < 18 let:*

Doporučená počáteční dávka jsou 4 mg jednou denně.

- Pacienti s hmotností < 50 kg: U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně zaléčen, může být dávka zvýšena maximálně na 8 mg jednou denně.
- Pacienti s hmotností ≥ 50 kg: U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně zaléčen, může být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně a následně podle potřeby na 16 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Dávky vyšší než 32 mg nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Antihypertenzního účinku je ve většině případů dosaženo během 4 týdnů.

U dětí s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. pacienti léčení diuretiky, především pokud mají poruchu renální funkce) je třeba léčbu přípravkem Canocord započít pod pečlivým lékařským dohledem a je potřeba zvážit podávání nižší úvodní dávky, než jsou dávky obecně doporučené (viz bod 4.4).

Podávání přípravku Canocord nebylo studováno u dětí, jejichž glomerulární filtrace je nižší než 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (viz bod 4.4).

#### *Černošští pediatričtí pacienti*

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u černošských pacientů méně výrazný než nečernošských pacientů (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 Canocord je kontraindikován u dětí mladších 1 roku (viz bod 4.3).

#### Dávkování při srdečním selhání

Obvyklá doporučená počáteční dávka přípravku Canocord 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 by mělo vždy zahrnovat přezkoumání funkce ledvin včetně monitorování sérového kreatininu a draslíku. Přípravek Canocord může být podáván s další léčbou srdečního selhání, včetně inhibitorů ACE, beta-blokátorů, diuretik a digitalisu nebo s kombinací těchto léčivých přípravků. Přípravek Canocord může být podáván s inhibitory ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním i přes optimální standardní léčbu srdečního selhání, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány. Kombinace inhibitoru ACE, diuretika šetřící draslík a přípravku Canocord se nedoporučuje a je třeba ho zvážit pouze po důkladném vyhodnocení potenciálních přínosů a rizik (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

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

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Canocord 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 body 4.4 a 4.6).

Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.

Děti mladší jednoho roku (viz bod 5.3).

Současné užívání přípravku Canocord s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

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

#### Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících systém renin-angiotenzin-aldosteron lze u citlivých pacientů

léčených přípravkem Canocord očekávat změny funkce ledvin.

V případě použití přípravku Canocord u hypertenzních pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s velmi závažnou poruchou funkce nebo selháním ledvin jsou omezené (clearance kreatininu < 15 ml/min). V takových případech je třeba dávku opatrně titrovat při monitorování krevního tlaku.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním by mělo zahrnovat i periodické hodnocení funkce ledvin, především u pacientů ve věku 75 let a starších, a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Doporučuje se při počáteční titraci dávky přípravku Canocord monitorování sérového kreatininu a draslíku. Do klinického hodnocení pacientů se srdečním selháním nebyly zahrnuty subjekty se sérovým kreatininem > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

#### Použití u pediatrických pacientů s renální insuficiencí

Přípravek Canocord nebyl u dětí s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> studován (viz bod 4.2).

#### Souběžná léčba s inhibitory ACE při srdečním selhání

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

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

#### Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT<sub>1</sub>-receptoru, která nastává redukováným objemem plasmy a aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron. Z tohoto důvodu má být Canocord u pacientů na hemodialýze opatrně titrován při pečlivém monitorování krevního tlaku.

#### Stenóza renální artérie

Léčivé přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, zahrnující inhibitory receptoru pro angiotenzin II (AIIRA), 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

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Canocord pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

#### Hypotenze

V průběhu léčby pacientů se srdečním selháním přípravkem Canocord 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 by se tedy mělo postupovat s opatrností a snažit se o úpravu hypovolémie.

U dětí s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. pacienti léčení diuretiky, především pokud mají poruchu renální funkce) je třeba léčbu přípravkem Canocord započít pod pečlivým lékařským dohledem a je potřeba zvážit podávání nižší úvodní dávky, než jsou dávky obecně doporučené (viz bod 4.2).

#### Anestezie a chirurgický zákrok

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 hypotenzi, která může vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

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

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

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Použití přípravku Canocord se proto u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Hyperkalemie

Souběžné podávání přípravku Canocord a draslík šetřících diuretik, přípravků s obsahem draslíku, náhrad solí s obsahem draslíku nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat kalémii (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), může vyvolat zvýšení obsahu draslíku u pacientů s hypertenzí. Mělo by být prováděno pravidelné sledování hladin draslíku v séru.

U pacientů se srdečním selháním léčených přípravkem Canocord se může vyskytnout hyperkalemie. Kombinace ACE inhibitorů, draslík šetřících diuretik (jako je spironolakton) a přípravku Canocord se nedoporučuje a mělo by se o ní uvažovat pouze po pečlivém zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika.

#### Těhotenství

Léčba AIIIRA se v těhotenství nesmí nasazovat. Pacientky plánující otěhotnění musí být převedeny na alternativní způsoby léčby vysokého krevního tlaku se zavedeným bezpečnostním profilem v těhotenství, pokud není léčba AIIIRA opravdu nezbytná. Při zjištění těhotenství se léčba AIIIRA musí ihned ukončit, a pokud je to vhodné, musí se zahájit 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).

#### Všeobecně

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisejí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo primárním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie), je léčba jinými léčivy, 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. Podobně jako u jiných antihypertenziv může vést náhlé snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo aterosklerotickou cerebrovaskulární chorobou k infarktu myokardu nebo k náhlé mozkové cévní příhodě.

Antihypertenzivní účinek kandesartanu může být zvýšen jinými léčivými přípravky, které snižují krevní tlak, ať jsou již předepsány jako antihypertenziva, nebo v jiných indikacích.

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

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

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

Tento přípravek obsahuje laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku byl posuzován hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (např. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými.

Souběžné podávání draslík šetřících diuretik, léků obsahujících draslík, náhrad solí obsahujících draslík, nebo jiných léků, které mohou zvyšovat koncentraci draslíku (např. heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je to vhodné, je třeba zavést sledování sérového draslíku (viz bod 4.4).

Při současném podávání ACE inhibitorů a přípravků s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v plasmě s projevy toxicity. Podobná interakce se může vyskytnout při současném podávání AIIRA. Použití kandesartanu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivě monitorovat plasmatické koncentrace lithia.

Při souběžném podávání AIIRA spolu s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) (tj. selektivní COX-2 inhibitory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den) a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzivního účinku.

Podobně jako u ACE inhibitorů může souběžné užívání AIIRA a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a dále ke zvýšení hladiny draslíku v séru, především u pacientů s již sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace se má podávat opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitoring renálních funkcí ihned po zahájení souběžné léčby, a potom v pravidelných intervalech.

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

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

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

##### Těhotenství

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

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují

kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRA, mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro použití v těhotenství. Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRA musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

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

Pokud dojde k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

### Kojení

Protože o používání přípravku Canocord během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Canocord se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějším profilem bezpečnosti 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. Nicméně je nutno vzít v úvahu, že se během léčby přípravkem Canocord mohou příležitostně vyskytnout závratě nebo únava.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Léčba hypertenze

Výskyt nežádoucích účinků v kontrolovaných klinických studiích byl mírný a přechodný. Celkový výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce nebo věku. Nutnost přerušit léčbu v důsledku výskytu nežádoucích účinků 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 definovány nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu na základě výskytu nejméně o 1 % vyšším než výskyt při podávání placeba. Na základě této definice byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky závrať/vertigo, bolest hlavy a respirační infekce.

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

Četnosti výskytu používané v tabulkách v tomto bodě jsou:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza

Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalemie, hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolesti hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

#### *Laboratorní nálezy*

Obecně nebyl nalezen klinicky významný vliv podávání kandesartan-cilexetilu na rutinně stanovované laboratorní hodnoty. Podobně jako u ostatních inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron, bylo pozorováno malé snížení hladin hemoglobinu. Obvykle není nutné laboratorní monitorování pacientů léčených kandesartan-cilexetilem. Nicméně u pacientů s renálním poškozením se doporučuje provádět pravidelné sledování sérového draslíku a kreatininu.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost kandesartan-cilexetilu 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). Ve všech rozmanitých 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:

- Bolestí hlavy, závratí, infekcí horních cest dýchacích, které jsou velmi časté (tj.  $\geq 1/10$ ) u dětí a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dospělých.
- Kašle, který je „velmi častý“ (tj.  $\geq 1/10$ ) u dětí a „velmi vzácný“ ( $< 1/10\ 000$ ) u dospělých.
- Vyrážky, která je „častá“ (tj.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dětí a „velmi vzácná“ ( $< 1/10\ 000$ ) u dospělých.
- Hyperkalemie, hyponatrémie a abnormálních jaterních testů, které jsou méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u dětí a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) u dospělých.
- Sinusové arytmie, nasopharyngitidy a horečky, která je častá (tj.  $> 1/100$  až  $< 1/10$ ) a orofaryngeální bolesti, která je „velmi časté“ (tj.  $\geq 1/10$ ) u dětí a nebyla hlášena u dospělých. Nicméně v dětství se jedná se o přechodnou a všeobecnou poruchu.

Celkový bezpečnostní profil kandesartan-cilexetilu se u pediatrických pacientů nijak významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

#### Léčba srdečního selhání

Profil nežádoucích účinků kandesartan-cilexetilu u dospělých pacientů se srdečním selháním byl konzistentní s farmakologií léku a zdravotním stavem pacientů. V klinickém programu CHARM porovnávajícím kandesartan-cilexetil v dávkách do 32 mg (n = 3 803) s placebem (n = 3 796), 21 % pacientů užívajících kandesartan-cilexetil a 16,1 % pacientů, kteří dostávali placebo, přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hyperkalemie, hypotenze a porucha funkce ledvin. Tyto případy byly častější u pacientů ve věku nad 70 let, u diabetiků nebo u



jedinců léčených jinými léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, zvláště pak ACE inhibítorem a/nebo spironolaktonem.

Níže uvedená tabulka 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, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalemie
	Velmi vzácné	Hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Závrať, bolesti hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

#### *Laboratorní nálezy*

Hyperkalemie a porucha funkce ledvin jsou časté u pacientů léčených přípravkem Canocord 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**

### Symptomy

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování bude symptomatická hypotenze a závrať. V jednotlivých hlášených případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) došlo k plnému uzdravení pacienta.

### Léčba předávkování

Pokud je přítomna symptomatická hypotenze, je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient by měl být uložen v poloze na zádech s nohama výše než trup. Pokud toto opatření není dostatečné, měl by být zvětšen objem intravaskulární tekutiny podáním infúze, např. fyziologického roztoku. Pokud ani takto není dosaženo uspokojivého stavu pacienta, je třeba podat sympatomimetika.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní, ATC kód: C09CA06

#### Mechanismus účinku

Angiotenzin II je hlavním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má také významnou úlohu v patogeneze orgánové hypertrofie a jiných orgánových poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II (např. vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace vodní a minerálové homeostázy a stimulace buněčného růstu) jsou zprostředkovány stimulací receptoru typu 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je inaktivní prekursor léku vhodného pro perorální podání. Po podání se kandesartan-cilexetil v průběhu absorpce z gastrointestinálního traktu esterovou hydrolyzou rychle přeměňuje na farmakologicky aktivní metabolit, kandesartan. Kandesartan je AIIRA, selektivní pro receptory AT<sub>1</sub>, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá agonistickou aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II a degraduje bradykinin. Neovlivňuje ACE a nezvyšuje koncentraci bradykininu nebo substance P. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan a ACE inhibitory byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže nebo neblokuje další receptory nebo jiná efektorová místa, která jsou důležitá v systému kardiovaskulárních regulačních mechanismů.

Antagonizace receptorů pro angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) vyvolává na dávce závislý vzestup plasmatických koncentrací reninu, angiotenzinu I a II a pokles plasmatických koncentrací 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 krevního tepu. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku významné hypotenze, resp. tzv. „rebound“ fenoménu po přerušení léčby.

Po jednorázovém podání kandesartan-cilexetilu se projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Po opakovaném podání je maximálního antihypertenzního účinku, bez ohledu na podávanou dávku, dosaženo v průběhu 4 týdnů a antihypertenzní účinek je trvalý. Výsledky metaanalýzy ukázaly na skutečnost, že průměrný efekt zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně byl nízký. Při započtení interindividuální variability se u některých pacientů dá očekávat více než průměrný efekt. Podáním kandesartan-cilexetilu jednou denně se účinné a plynulé snížení krevního tlaku udržuje po dobu 24

hodin, s malými rozdíly mezi maximálními a minimálními hodnotami TK naměřenými mezi podáním jednotlivých dávek. Antihypertenzní účinek a tolerabilita kandesartanu a losartanu byly porovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích u 1 268 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Nejnižší dosažená redukce krevního tlaku (systola/diastola) byla 13,1/10,5 mm Hg pro kandesartan-cilexetil 32 mg jednou denně a 10,0/8,7 mm Hg pro draselnou sůl losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl v redukci krevního tlaku 3,1/1,8 mm Hg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

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

Kandesartan je stejně účinný u všech pacientů bez ohledu na věk nebo pohlaví. Léky blokující renin-angiotenzin-aldosteronový systém mají méně výrazný antihypertenzní účinek u černochů než u ostatních pacientů (obvykle jde o „nízko-reninovou“ populaci). Týká se to i kandesartanu. V otevřeném klinickém hodnocení, kterého se zúčastnilo 5 156 pacientů s diastolickou hypertenzí, bylo snížení krevního tlaku po dobu léčby kandesartanem signifikantně nižší u černochů, než u ostatních pacientů (14,4/10,3 mm Hg proti 19,0/12,7 mm Hg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a udržuje nebo zvyšuje glomerulární filtrační rychlost (GFR), zatímco renální vaskulární rezistenci a filtrační frakci snižuje. V tříměsíčním klinickém hodnocení u hypertoniků s diabetem mellitus 2. typu a s mikroalbuminurií zredukovala antihypertenzní medikace kandesartan-cilexetilem vylučování albuminu močí (poměr albumin/kreatinin průměrně 30 %, 95% CI 15 - 42 %). V současnosti nejsou k dispozici údaje o vlivu kandesartanu na progresi diabetické nefropatie.

V randomizovaném klinickém hodnocení u 4 937 starších pacientů (věk 70 – 89, z toho 21 % 80letých a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 let byl sledován účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8 – 16 mg (průměrně 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (SCOPE - Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak ze 166/90 na 145/80 mm Hg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mm Hg. V primárních koncových ukazatelích, při závažných kardiovaskulárních příhodách (kardiovaskulární mortalita, ischemická mozková příhoda a infarkt myokardu bez smrtelných následků) nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1 000 pacientoroků ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30 případy na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89, 95% CI 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### *Pediatriká populace - hypertenze*

Antihypertenzní účinky kandesartanu byly zjišťovány u dětí s hypertenzí ve věku 1 až < 6 let a ve věku 6 až < 17 let ve dvou randomizovaných, dvojitě 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 kandesartan-cilexetilu v dávce 0,05; 0,20 nebo 0,40 mg/kg jednou denně. Primární metodou analýzy byl sklon (strmost) změny systolického krevního tlaku (SBP) jako funkce dávky. SBP a diastolický krevní tlak (DBP) poklesly o 6,0/5,2 až 12,0/11,1 mm Hg oproti původní hodnotě napříč třemi dávkovacími schémata kandesartan-cilexetilu. Nicméně jelikož nebyla založena placebová skupina, skutečná velikost 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 kandesartan-cilexetilu v poměru 1:2:2:2. U dětí s hmotností < 50 kg byly dávky kandesartan-cilexetilu 2, 8 nebo 16 mg jednou denně. U dětí s hmotností > 50 kg byly dávky kandesartan-cilexetilu 4, 16 nebo 32 mg jednou denně. Kandesartan v souhrnných dávkách snižoval systolický TK o 10,2 mm Hg ( $P < 0,0001$ ) a diastolický TK o 6,6 mm Hg ( $P = 0,0029$ ) oproti původním

hodnotám. V placebové skupině došlo také ke snížení systolického TK, a to o 3,7 mm Hg ( $p = 0,0074$ ), a diastolického TK o 1,80 mm Hg ( $p = 0,0992$ ) oproti původním hodnotám. Přes výrazný placebo efekt bylo veškeré individuální dávkování kandesartanu (a veškeré souhrnné dávkování) signifikantně superiorní oproti placebo. Maximální odpověď ve smyslu snížení krevního tlaku byla u dětí s hmotností pod 50 kg dosažena při dávkách 8 mg a u dětí s hmotností nad 50 kg při dávkách 16 mg a účinek byl v tomto bodě vyrovnaný. 47 % ze zúčastněných respondentů studie byli černošští pacienti a 29 % bylo ženského pohlaví; průměrný věk  $\pm$  SD (standardní odchylka) 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 černošských pacientů 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 kandesartan-cilexetilem snižuje mortalitu, redukuje hospitalizaci z důvodů srdečního selhání a zlepšuje symptomy u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory.

Tento placebem kontrovaný, dvojitě zaslepený studijní program u pacientů s chronickým selháním srdce (CHF) u pacientů s funkčním stupněm NYHA II-IV sestával ze tří samostatných studií: CHARM-Alternative ( $n = 2\,028$ ) u pacientů s LVEF  $\leq 40\%$  neléčených inhibitorem ACE kvůli intoleranci (hlavně kvůli kašli, 72 %); CHARM-Added ( $n = 2\,548$ ) u pacientů s LVEF  $\leq 40\%$  léčených inhibitorem ACE a CHARM-Preserved ( $n = 3\,023$ ) u pacientů s LVEF  $\leq 40\%$ . Pacienti s optimální základní terapií byli randomizováni do skupiny užívající placebo nebo do skupiny užívající kandesartan-cilexetil (v dávce od 4 mg nebo 8 mg jednou denně do 32 mg jednou denně, nebo v nejvyšší tolerované dávce, s průměrnou dávkou 24 mg), v mediáně sledování 37,7 měsíců. Po šesti měsících léčby 63,3 % pacientů užívajících kandesartan-cilexetil (89 %) bylo na cílové dávce 32 mg.

Ve studii CHARM-Alternative byl souborný koncový parametr (composite endpoint) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání signifikantně snížený u kandesartanu v porovnání s placebem hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 až 0,89,  $p < 0,001$ ), což odpovídá 23% relativnímu snížení rizika. U 33 % pacientů na kandesartanu (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 koncový parametr (composite endpoint) mortality ze všech příčin anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání byly také signifikantně sniženy 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 chronickému srdečnímu selhání), jako složky těchto souborných koncových parametrů (composite endpoints) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu. Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení v klasifikaci NYHA ( $p = 0,008$ ).

Ve studii CHARM-Added byl souborný koncový parametr (composite endpoint) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání signifikantně snížený u kandesartanu v porovnání s placebem HR 0,85 (95% CI: 0,75 až 0,96,  $p = 0,011$ ), což 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 sniženy 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

koncových parametrů (composite endpoints) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu. Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení v klasifikaci NYHA ( $p = 0,020$ ).

Ve studii CHARM-Preserved nebylo dosaženo statisticky významného snížení u složeného cílového parametru zahrnujícího kardiovaskulární mortalitu anebo první hospitalizace z důvodu chronického srdečního selhání, 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 CHARM studií. 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,  $p = 0,055$ ).

Příznivý účinek kandesartanu byl podobný bez ohledu na věk, pohlaví a souběžnou léčbu. Kandesartan byl účinný i u pacientů užívajících souběžně beta-blokátory a ACE-inhibitory a příznivého účinku bylo dosaženo bez ohledu na to, jestli pacienti užívali nebo neužívali ACE-inhibitory v cílových dávkách doporučených léčebnými směrnici (guidelines).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce a distribuce

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na vlastní léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti asi 40 %. Relativní biologická dostupnost po podání tablet je v porovnání se stejným perorálním roztokem 34 % s velmi malou variabilitou. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost tabletové lékové formy je 14 %. Průměrný čas dosažení maximální plasmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) po podání tablet je 3 - 4 hodiny. Plasmatické koncentrace kandesartanu se lineárně zvyšují s dávkou v rozmezí terapeutických dávek. Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky kandesartanu v závislosti na

pohlaví. Plocha pod křivkou koncentrací kandesartanu v plasmě v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Kandesartan je z více než 99 % vázán na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je  $0,1 \text{ l.kg}^{-1}$ .

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna potravou.

### 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 na ovlivnění CYP2C9 a CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů se *in vivo* neočekává interakce s léčivými, jejichž metabolismus je zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Terminální poločas eliminace kandesartanu je asi 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Celková plazmatická clearance kandesartanu je asi  $0,37 \text{ ml/min/kg}$ , renální clearance je asi  $0,19 \text{ ml/min/kg}$ . Na renální eliminaci kandesartanu se podílí jak glomerulární filtrace, tak aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání  $^{14}\text{C}$ -kandesartan-cilexetilu je 26 % dávky vyloučeno močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolity, zatímco asi 56 % dávky je vyloučeno stolicí jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolity.

### Farmakokinetika u vybraných populací

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

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin bylo u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin po opakovaném podání přípravku 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 se závažnou poruchou funkce ledvin byly zvýšeny o 50 %, resp. 110 %. Konečné hodnoty  $t_{1/2}$  kandesartanu byly u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin dvojnásobné. AUC kandesartanu u hemodialyzovaných pacientů je podobná jako u pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Ve dvou studiích s pacienty s mírným až středně závažným poškozením 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 se závažným poškozením funkce jater.

### Pediatrická populace

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

U dětí ve věku 1 až < 6 let užilo 10 dětí s hmotností 10 až < 25 kg jednorázovou dávku perorální suspenze ve výši  $0,2 \text{ mg/kg}$ . Mezi  $C_{\max}$  a AUC vztaženou k věku a hmotnosti nebyla žádná korelace. Nebyla shromažďována žádná data týkající se clearance; proto je možnost korelace mezi clearance a hmotností/věkem v této populaci neznámá.

U dětí ve věku 6 až < 17 let užilo 22 dětí jednorázovou dávku ve výši 16 mg. Mezi  $C_{\max}$  a AUC nebyla žádná korelace vzhledem k věku. 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.

Jelikož užily stejnou dávku jako dospělí, byla expozice dětí > 6 let podobná jako u dospělých.

Farmakokinetika kandesartan-cilexetil u nebyla studována u pediatrických pacientů mladších 1 roku.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistuje 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 myší, 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 koncentrací urey a kreatininu) vyvolané kandesartanem mohou být sekundární v důsledku hypotenze, vedoucí k alteraci perfúze ledvin. Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá se, že by hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk byla klinicky relevantní při použití terapeutických dávek kandesartanu.

V preklinických studiích normotenzních novorozenců 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-cilexetil v dávce 0,2 mg/kg a mezi 7násobkem a 54násobkem hladin naměřených u dětí ve věku 6 až < 17 let, které užívaly kandesartan-cilexetil 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 je neznámá.

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.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Makrogol 8000

Hyprolosa

Vápenatá sůl karmelosy

Magnesium-stearát

Červený oxid železitý (E172) – (jen u tablet 8 mg, 16 mg a 32 mg)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

PVC/PVDC/Al blistr

Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Canocord 4 mg: 58/564/11-C

Canocord 8 mg: 58/565/11-C

Canocord 16 mg: 58/566/11-C

Canocord 32 mg: 58/567/11-C

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

Datum první registrace: 31. 8. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 2. 2017

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

17. 10. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).