CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casaro, 8 mg, tabletki
Casaro, 16 mg, tabletki
Casaro, 32 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Casaro, 8 mg:
Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 105,85 mg laktozy jednowodnej.

Casaro, 16 mg:
Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 74,155 mg laktozy jednowodnej.

Casaro, 32 mg:
Każda tabletka zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 148,31 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Casaro, 8 mg:
Różowe do czerwonawobrązowych z białawym mozaikowym wyglądem, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki (o średnicy 8,00 mm ± 0,20 mm) z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Casaro, 16 mg:
Jasnoróżowe do bladoczerwonych, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki (o średnicy 7,14 mm ± 0,20 mm) z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Casaro, 32 mg:
Jasnoróżowe do bladoczerwonych, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki (o średnicy 9,52 mm ± 0,20 mm) z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Casaro wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.
- leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory ≤ 40%), gdy inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE) nie są tolerowane lub jako lek pomocniczy w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) u pacjentów z objawami niewydolności serca mimo optymalnej terapii, gdy leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego nie są tolerowane (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Casaro wynosi 8 mg raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Schemat leczenia należy dostosować w zależności uzyskanych zmian ciśnienia tętniczego.
Produkt leczniczy Casaro można również podawać razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że hydrochlorotiazyd zastosowany dodatkowo z różnymi dawkami produktu Casaro ma addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową
U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, takich jak pacjenci z możliwym niedoborem płynów, można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów, poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od odpowiedzi. Doświadczenie u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/min) jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka można dostosować, w zależności od odpowiedzi. Stosowanie produktu leczniczego Casaro jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci rasy czarnej
Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Dlatego w celu uzyskania u nich kontroli ciśnienia tętniczego częściej może być konieczne zwiększanie dawki produktu leczniczego Casaro i leczenie skojarzone (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:
Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę.

Pacjenci o masie ciała < 50 kg: U pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.

Pacjenci o masie ciała ≥ 50 kg: U pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie do 16 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży nie badano dawek większych niż 32 mg.

Zasadnicze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci, u których możliwe jest zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza z zaburzeniami czynności nerek), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż zwykle zalecana (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Casaro nie był badany u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 mL/min/1,73 m^2 (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież rasy czarnej
Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku od poniżej 1 roku do < 6 lat
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku od 1 do < 6 lat nie zostały ustalone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, lecz nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie produktu leczniczego Casaro u dzieci w wieku poniżej 1. roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Casaro wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwajanie dawki, w odstępach, co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy.
Produkt leczniczy Casaro może być podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Casaro może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z objawową niewydolnością serca, pomimo optymalnego, standardowego leczenia niewydolności serca, jeśli antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego nie są tolerowani. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego Casaro nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnej ocenie możliwych korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów
Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Casaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Brak dostępnych danych na ten temat.

Sposób podania
Podanie doustne.

Produkt leczniczy Casaro należy stosować raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.
Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby i (lub) cholestaza.
- Dzieci w wieku poniżej 1. roku (patrz punkt 5.3).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Casaro z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system* RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokdy układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym kandesartanem,] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności nerek
Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów podczas stosowania produktu leczniczego Casaro mogą wystąpić zmiany w czynności nerek.

Jeśli kandesartan jest stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek, zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/min) jest ograniczone. U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy zwiększać ostrożnie, dokładnie kontrolując ciśnienie tętnicze krwi.

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresową kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku 75 lat i starszych oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas zwiększania dawki zalecane jest kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca nie obejmowały pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy > 265 µmol/L (> 3 mg/dL).

Stosowanie u dzieci i młodzieży, w tym u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

Kandesartanu nie badano u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 mL/min/1,73 m^2 (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca
Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), może się zwiększyć, gdy kandesartan jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Nie zaleca się również terapii trójskładnikowej inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego i kandesartanu. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod specjalistycznym nadzorem i częstym, ścisłym monitorowaniem czynności nerek, elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hemodializa
Podczas dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT_1, w wyniku zmniejszenie objętości osocza i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego dawkę kandesartanu należy ostrożnie dobierać, dokładnie monitorując ciśnienie tętnicze u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zwężenie tętnicy nerkowej
U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Przeszczep nerki
Istnieją ograniczone dowody kliniczne dotyczące stosowania kandesartanu u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze
Podczas leczenia kandesartanem u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Może również wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem i niedoborem objętości wewnątrznaczyniowej, takich jak pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i próbować wyrównać hipowolemię.

U dzieci z możliwym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej (np. pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza z zaburzeniami czynności nerek) leczenie kandesartanem należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko, niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i wymagać podania dożylnie płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa obturacyjna)
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową obturacyjną.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu w tej pacjentów.

Hiperkaliemia
Jednoczesne stosowanie kandesartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, ko-trimoksazolem znanym również jako trimetoprym/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u osób z nadciśnieniem tętniczym. W razie konieczności należy kontrolować stężenie potasu.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych kandesartanem może wystąpić hiperkaliemia. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, diuretyku oszczędzających potas (np. spironolaktonu) i kandesartanu nie jest zalecane i należy je rozważyć dopiero po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Ogólne
U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi produktami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć ostre obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub, rzadko, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku stosowania jakichkolwiek innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu może być nasilone przez inne produkty lecznicze zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi, stosowane jako leki hipotensyjne lub w innych wskazaniach.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać podawania AIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

U pacjentek po pierwszej miesiączce należy regularnie oceniać ewentualność ciąży. Konieczne jest przekazanie pacjentce odpowiednich informacji i (lub) podjęcie odpowiednich działań w celu zapobieżenia zagrożeniu ekspozycji na lek podczas ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Casaro zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi lekami.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna)

może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, jeśli wskazane (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie toksyczności. Podobne działanie może wystąpić podczas jego jednoczesnego stosowania z lekami z grupy AIIRA. Jednoczesne stosowanie kandesartanu z produktami zawierającymi lit nie jest zalecane. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Jeśli leki z grupy AIIRA są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym [w dawce > 3 g na dobę] i nieselektywnymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA i leku z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Terapię skojarzoną należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji były prowadzone jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zaleca się stosowania AIIRA podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż nie są dostępne żadne kontrolowane (porównawcze) dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne zagrożenia mogą być związane ze stosowaniem leków z tej grupy. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i objawy toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
Jeśli ekspozycja na AIIRA wystąpiła od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.
Niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak danych odnośnie stosowania kandesartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Casaro, a preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Casaro.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego
W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Częstość występowania działań niepożądanych nie ma związku z dawką i wiekiem. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczonej kandesartanem cyleksetylu (3,1%) i stosującej placebo (3,2%).

W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylu były zdefiniowane na podstawie częstości występowania, o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. W oparciu o tę definicję, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, ból głowy i infekcje układu oddechowego.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w tym punkcie: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000, < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka,

		pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych
Ogólnie, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu kandesartanu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów stosujących kandesartan zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednak, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zalecane jest okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i nastolatków z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 18 lat, w 4-tygodniowym klinicznym badaniu skuteczności oraz w 1-rocznym badaniu otwartym (patrz punkt 5.1). W obrębie niemal wszystkich układów i narządów częstość występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci mieści się w zakresie często/niezbyt często. Podczas gdy charakter i ciężkość/nasilenie zdarzeń niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz tabela poniżej), częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych są wyższe u dzieci i młodzieży, szczególnie w odniesieniu do:

Ból głowy, uczucie zawrotu głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych występują „bardzo często" u dzieci a „często" u dorosłych.
Kaszel występuje „bardzo często" u dzieci a „bardzo rzadko" u dorosłych.
Wysypka występuje „często" u dzieci a „bardzo rzadko" u dorosłych.
Hiperkaliemia, hiponatremia oraz nieprawidłowa czynność wątroby występują „niezbyt często" u dzieci a „bardzo rzadko" u dorosłych.
Niemiarowość zatokowa, zapalenie nosogardła, gorączka występują „często" a ból jamy ustnej i gardła występują „bardzo często" u dzieci, ale nie były zgłaszane u osób dorosłych. Jednakże, jest to zjawisko przejściowe i bardzo powszechnie występujące u dzieci.

Ogólny profil bezpieczeństwa kandesartanu cyleksetylu u dzieci i młodzieży nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Casaro stosowanego u pacjentów dorosłych z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie produktu leczniczego Casaro w dawkach do 32 mg (n=3 803) z działaniem placebo (n=3 796), 21,0% pacjentów w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu i 16,1% pacjentów w grupie placebo przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek.
Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i

		agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
	Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne
Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to działania niepożądane występujące często u pacjentów stosujących kandesartan w leczeniu niewydolności serca. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
W oparciu o dane farmakologiczne można przypuszczać, że prawdopodobnymi objawami przedawkowania są jawne niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

Postępowanie
W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie we wlewie, na przykład izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie wystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARBs), proste
Kod ATC: C09CA06

Mechanizm działania
Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Działanie farmakodynamiczne
Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan i inhibitory ACE, częstość kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w regulacji układu sercowo-naczyniowego ani ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Nadciśnienie tętnicze
W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego w krążeniu systemowym bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o poważnym lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub „efekcie z odbicia" po zaprzestaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie krwi przy zastosowaniu jakiejkolwiek dawki występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że średnie wzmocnienie działania po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie stanu poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większego niż średnie wzmocnienia działania leku. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku w przerwach między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem łącznie 1 268 pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania soli

potasowej losartanu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie tych leków obniżające ciśnienie krwi sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, kiedy kanedasartan cyleksetylu podawany był w połączeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy negroidalnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5 165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy negroidalnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym albo nie zmienia albo zwiększa tempo przesączania kłębuszkowego (filtrację kłębuszkową) ze zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, iż leczenie nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylu zmniejsza wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio o 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4 937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE, ang. *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetyl lub placebo razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi w razie konieczności. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, p=0,19).

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2, z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren, w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek), w porównaniu do grupy placebo.

Dzieci i młodzież – nadciśnienie tętnicze
Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, trwających 4 tygodnie badaniach z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem zmiennych dawek u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat i od 6 do <17 lat z nadciśnieniem tętniczym.

U dzieci w wieku od 1 do < 6 lat, 93 pacjentów, z których 74% miało chorobę nerek, zostało zrandomizowanych do otrzymywania doustnej dawki kandesartanu cyleksetylu w zawiesinie wynoszącej 0,05, 0,20 lub 0,40 mg/kg raz na dobę. Główną metodę analizy stanowiła ocena nachylenia zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego (ang. *systolic blood pressure*, SBP) w funkcji dawki. SBP oraz ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) zmniejszyło się o 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg względem wartości wyjściowych w trzech grupach dawkowych kandesartanu cyleksetylu. Ponieważ w badaniach nie było grupy kontrolnej pacjentów przyjmujących placebo, rzeczywista wielkość wpływu leku na ciśnienie tętnicze pozostaje niepewna, co sprawia, że dokonanie wiążącej oceny równowagi korzyści/ryzyka w tej grupie wiekowej jest trudne.

U dzieci w wieku od 6 do < 17 lat 240 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo lub do grup otrzymujących kandesartan cyleksetyl w małej, średniej lub dużej dawce (w stosunku 1:2:2:2). U dzieci o masie ciała < 50 kg dawka kandesartanu cyleksetylu wynosiła 2, 8 lub 16 mg raz na dobę, zaś u dzieci o masie ciała > 50 kg - 4, 16 lub 32 mg raz na dobę.
Kandesartan (łączne dawki) zmniejszał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej (SiSBP i SiDBP) odpowiednio o 10,2 mmHg (p <0,0001) i 6,6 mmHg (p <0,0029) w stosunku do wartości początkowych. W grupie otrzymującej placebo notowano również zmniejszenie ciśnienia tętniczego wobec wartości początkowych: SiSBP o 3,7 mmHg (p=0,0074) i SiDBP o 1,80 mmHg (p=0,0992). Mimo dużego efektu placebo, każda z dawek kandesartanu (i wszystkie dawki łącznie) były bardziej skuteczne niż placebo. Maksymalną odpowiedź w postaci obniżenia ciśnienia tętniczego u dzieci o masie ciała poniżej i powyżej 50 kg uzyskano po zastosowaniu dawek, odpowiednio, 8 mg i 16 mg, a działanie dawek większych ustaliło się na stałym poziomie.

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badań 47% stanowili pacjenci rasy czarnej, 29% było płci żeńskiej, a średni wiek (± OS) wynosił 12,9±2,6 roku. W grupie dzieci w wieku od 6 do < 17 lat odnotowano trend w stronę mniejszego wpływu na ciśnienie tętnicze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Niewydolność serca
Jak wykazano w programie CHARM (ang. *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), leczenie kandesartanem cyleksetylu zmniejsza umieralność i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia objawy u pacjentów z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory.

Program badań CHARM, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmował pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składał się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative (n=2 028) z udziałem

pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu – 72%), u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added (n=2 548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Preserved (n=3 023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci poddawani od początku optymalnej terapii z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i obserwowani przez średnio (mediana) 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative, złożony punkt końcowy składający się ze śmiertelności z powodu chorób układu krążenia lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco zredukowany po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, współczynnik ryzyka (HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89, p<0,001. Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. W grupie stosującej kandesartan 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów a w grupie placebo 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów doświadczyło tego punktu końcowego, różnica bezwzględna wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). W badaniu tym jeden pacjent na czternastu leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się ogólna śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był także znacząco zmniejszony po zastosowaniu kandesartanu, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92, p=0,001). Wśród pacjentów stosujących kandesartan 36,6% (95% CI: 33,7-39,7), a wśród pacjentów z grupy placebo 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) osiągnęło ten punkt końcowy, różnica bezwzględna wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Obydwie składowe złożonego punktu końcowego, śmiertelność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA (p=0,008).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, składający się ze śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, p=0,011). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. Wśród pacjentów stosujących kandesartan 37,9% (95% CI: 35,2-40,6), a wśród pacjentów z grupy placebo 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów doświadczyło tego punktu końcowego, różnica bezwzględna wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). W badaniu tym jeden pacjent na dwudziestu trzech leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się całkowita śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony podczas stosowania kandesartanu, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98, p=0,021). Spośród pacjentów stosujących kandesartan 42,2% (95% CI: 39,5-45,0), a spośród pacjentów z grupy placebo 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów doświadczyło tego punktu końcowego, różnica bezwzględna wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Obydwie składowe złożonego punktu końcowego, śmiertelność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA (p=0,020).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy, na który składa się śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, nie był statystycznie znacząco zmniejszony, HR 0,89 (95% CI: 0,77-1,03, p=0,118).

Umieralność niezależnie od przyczyn nie zmieniała się znacząco statystycznie w żadnym z trzech badań CHARM. Jednak umieralność ogólną oceniano również w połączonych populacjach CHARM-Alternative i CHARM-Added - HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, p=0,018) i we wszystkich trzech badaniach - HR 0,91 (95% CI: 0,83 do 1,00, p=0,055).

Korzystne działanie kandesartanu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca było niezależne od wieku, płci i innych produktów leczniczych stosowanych równocześnie. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów przyjmujących równocześnie beta-adrenolityki i inhibitory ACE, a uzyskany wynik był niezależny od tego, czy pacjenci przyjmowali inhibitory ACE w dawkach docelowych, zalecanych przez oficjalne wytyczne.

U pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF ≤ 40%) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym, kandesartan cyleksetylu przekształcany jest do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy (C_{max}) występuje po 3-4 godzinach po przyjęciu tabletki.
Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po 3-4 godzinach od przyjęcia tabletki. Pokarm nie ma istotnego wpływu na obszar pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) kandesartanu.

Dystrybucja
Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 L/kg.

Metabolizm i eliminacja
Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie powinny wystąpić interakcje w warunkach *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin.
Lek nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 mL/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 mL/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu znakowanego izotopem ^{14}C kandesartanu cyleksetylu, około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Liniowość lub nieliniowość
Stężenia kandesartanu w surowicy wzrastają liniowo wraz ze wzrostem dawek w zakresie dawek terapeutycznych.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć
Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu związanych z płcią.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) i pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu zwiększyło się odpowiednio o mniej więcej 50% i 80% w porównaniu z młodszymi pacjentami. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu dawki produktu leczniczego Casaro są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężeń (AUC) dla kandesartanu zwiększyły się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o mniej więcej 50 i 70%, ale okres półtrwania nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększały się odpowiednio mniej więcej o 50 i 110%. Końcowy okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększała się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież
Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do < 6 lat oraz od 6 do < 17 lat w dwóch badaniach farmakokinetycznych (PK) z zastosowaniem dawki pojedynczej.

U dzieci w wieku od 1 do < 6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do < 25 kg otrzymywało dawkę pojedynczą leku wynoszącą 0,2 mg/kg w zawiesinie doustnej. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy C_{max} a AUC w zależności od wieku lub masy ciała dziecka. Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekiem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku od 6 do < 17 lat, 22 dzieci otrzymywało pojedynczą dawkę leku w postaci tabletki 16 mg. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy C_{max} a AUC w zależności od wieku. Jednakże, masa ciała wydaje się istotnie korelować z C_{max} ($p=0,012$) oraz AUC ($p=0,011$). Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekiem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku > 6 lat stwierdzono ekspozycję podobną jak u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę.

Nie badano farmakokinetyki kandesartanu cyleksetylu u dzieci w wieku < 1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych świadczących o nieprawidłowościach ogólnoustrojowych lub toksycznego działania na narządy docelowe po zastosowaniu kandesartanu w dawkach terapeutycznych. W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki oraz na parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Działanie na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym, które prowadzi do zmian przepływu

krwi przez nerki. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Rozrost i (lub) przerost komórek przykłębkowych prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego w przypadku stosowania dawek terapeutycznych kandesartanu.

W badaniach przedklinicznych u normotensyjnych noworodków i młodych osobników szczurów kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała oraz masy serca. Podobnie jak u zwierząt dorosłych, uważa się, że działania te wynikają z działania farmakologicznego kandesartanu. Podczas stosowania najmniejszej dawki wynoszącej 10 mg/kg ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy wyższa niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 1 do < 6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg oraz od 7 do 54 razy wyższe niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 6 do < 17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Jako że w tych badaniach nie określono poziomu, przy którym nie obserwuje się skutków działania leku, margines bezpieczeństwa dla tych wpływów na masę serca oraz kliniczna istotność tego oddziaływania pozostają nieznane.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa kluczową rolę w rozwoju nerki w życiu płodowym. Wykazano, że zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które oddziałują bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron może zaburzać prawidłowy rozwój nerek. Z tego powodu dzieci w wieku poniżej 1. roku nie powinny przyjmować produktu leczniczego Casaro (patrz punkt 4.3).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza 2910
Wapnia stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Celuloza mikrokrystaliczna, suszona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 i 98 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Casaro, 8 mg, tabletki - pozwolenie nr: 27380
Casaro, 16 mg, tabletki - pozwolenie nr: 27381
Casaro, 32 mg, tabletki - pozwolenie nr: 27382

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-10-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-02-28