

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg
Casaro HCT 32 mg/12,5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 61,2 mg monohydrátu laktózy.

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 112,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

Broskyňové až svetlooranžové, oválne, bikonvexné, neobalené tablety so skosenými hranami (dĺžka približne 9,5 mm a šírka približne 4,5 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

Svetložlté až žlté, oválne, bikonvexné, neobalené tablety so skosenými hranami (dĺžka približne 11,0 mm a šírka približne 6,5 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Casaro HCT je indikované na:

- liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný monoterapiou kandesartan-cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná dávka Casara HCT je jedna tableta raz denne.

Odporúča sa vytitrovať dávku jednotlivých liečiv (kandesartan-cilexetilu a hydrochlórtiazidu). V klinicky vhodných prípadoch sa môže zvažiť priama zmena z monoterapie na podávanie Casara HCT. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartan-cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie

hydrochlórtiazidom. Casaro HCT sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartan-cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom alebo Casarom HCT v nižších dávkach.

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, akými sú pacienti s možným znížením cirkulujúceho objemu, sa odporúča titrácia dávky kandesartan-cilexetilu (je potrebné zvážiť u týchto pacientov začiatočnú dávku kandesartan-cilexetilu 4 mg).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min/1,73 m² plochy povrchu tela, Body Surface Area, BSA) sa odporúča titrácia dávky. Casaro HCT je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča titrácia dávky. Casaro HCT je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo s cholestázou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Casara HCT u detí a dospievajúcich od narodenia do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Casaro HCT sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

Nie sú nijaké klinicky významné interakcie medzi hydrochlórtiazidom a jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na deriváty sulfónamidových liečiv. Hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Závažná porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Refraktérna hypokaliémia a hyperkalcémia.
- Dna.
- Súbežné používanie Casara HCT s liekmi, ktoré obsahujú aliskirén, je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborného lekára a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane kandesartanu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba kandesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Porucha funkcie obličiek

Podobne ako pri iných liekoch inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, u citlivých pacientov, liečených Casarom HCT, sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek (pozri časť 4.3).

Transplantácia obličiek

S podávaním Casara HCT pacientom po transplantácii obličky sú zatiaľ obmedzené klinické skúsenosti.

Stenóza renálnej artérie

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

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov so znížením intravaskulárneho objemu a/alebo sodíkovou depléciou môže dôjsť k vzniku symptomatickej hypotenzie, podobne ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón. Z uvedeného dôvodu sa Casaro HCT odporúča podávať až po úprave tohto stavu.

Anestézia a chirurgický zákrok

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

Porucha funkcie pečene

Tiazidy sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progredujúcimi pečennými ochoreniami, pretože už mierna zmena rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať hepatálnu kómu. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním Casara HCT pacientom s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

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

Primárny hyperaldosteronizmus

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

Nerovnováha elektrolytov

V primeraných intervaloch sa majú stanovovať hladiny elektrolytov v sére. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (hyperkalcémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypomagneziémia a hypochloremická alkalóza).

Tiazidové diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu zapríčiniť prechodné mierne zvýšenie koncentrácie vápnika v sére. Značná hyperkalcémia môže byť prejavom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prištítnej žľazy sa má podávanie tiazidov vysadiť.

Hydrochlórtiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom v závislosti od dávky, čo môže mať za následok vznik hypokaliémie. Predpokladá sa, že tento účinok hydrochlórtiazidu je menej výrazný v kombinácii s kandesartan-cilexetilom. Riziko hypokaliémie môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s rýchlou diurézou, u pacientov s inadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí sú súbežne liečení kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH).

Liečba kandesartan-cilexetilom môže spôsobiť hyperkaliémiu hlavne u pacientov so zlyhávaním srdca a/alebo poškodením obličiek. Súbežné podávanie Casara HCT a inhibítorov ACE, aliskirénu, draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol) môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Sledovanie draslíka sa má vykonávať podľa potreby.

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka do moču, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidovými diuretikami môže znížiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávky antidiabetických liekov vrátane inzulínu. Počas liečby tiazidovými liekmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladiny cholesterolu a triacylglycerolov v sére sa dáva do súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami. V dávkach, ktoré obsahuje Casaro HCT, sa pozorovali iba minimálne účinky. Tiazidové diuretiká zvyšujú koncentráciu kyseliny močovej v sére, čo môže u citlivých pacientov vyústiť do dny.

Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretik boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa ukončenie liečby. Ak je nevyhnutné znovu podať liečbu, odporúča sa chrániť miesta vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom vzniku NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ. Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV žiareniu, a aby v prípade vystavenia sa pôsobeniu slnečného žiarenia požívali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri časť 4.8).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid je sulfónamid, ktorý môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v

priebehu niekoľko hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prestať liek užívať. Ak zostáva vnútroočný tlak nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory vzniku glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergická na sulfónamidy a penicilíny v anamnéze.

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K začiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak je suspektný ARDS, Casaro HCT sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Všeobecné upozornenia

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba s liekmi ovplyvňujúcimi tento systém vrátane AIIRA bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavejšie s akútnym zlyhaním obličiek. Ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Precitlivenosť na hydrochlórtiazid sa môže vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, avšak je pravdepodobnejšia u pacientov s touto anamnézou.

V spojitosti s liečbou tiazidovými diuretikami sa zaznamenala exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Antihypertenzný účinok Casara HCT sa môže zvýšiť ďalšími antihypertenzívami.

Gravidita

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Účinok hydrochlórtiazidu na depléciu draslíka môže byť zvýšený súbežným podávaním iných liečiv, ktoré majú spojitosť s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (t. j. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G, deriváty kyseliny salicylovej, steroidy, ACTH).

Súbežné podávanie Casara HCT a draslík šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ

heparínu, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže viesť k zvyšovaniu koncentrácie draslíka v sére. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

Diuretikami spôsobená hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšuje možnosť potenciálneho kardiotoxického účinku srdcových glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Casaro HCT používa v kombinácii s takýmito liekmi a nasledovnými liekmi, ktoré by mohli indukovať *torsades de pointes*:

- Antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid).
- Antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Ďalšie (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, ketanserín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín i.v.).

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

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

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

Diuretický, nátriuretický a antihypertenzný účinok hydrochlórtiazidu je znížený pri súbežnom podávaní NSAID.

Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená kolestipolom alebo kolestyramínom.

Účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií (napr. tubokurarínu) môže byť zosilnený hydrochlórtiazidom.

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v krvnom sére v dôsledku zníženej exkrécie. Ak sa zároveň musia predpísať aj doplnky vápnika alebo vitamín D, má sa monitorovať hladina vápnika v sére, a podľa nej sa majú upraviť dávky.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu.

Anticholinergické liečivá (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť tiazidových diuretík znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť renálnu exkréciu cytotoxických liečiv (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a zosilniť ich myelosupresívny účinok.

Posturálna hypotenzia sa môže zhoršiť pri súčasnom príjme alkoholu, barbiturátov alebo anestetík.

Liečba tiazidovými diuretikami môže zhoršovať glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík vrátane inzulínu. Metformín sa má používať opatrne, pretože je možné riziko laktátovej acidózy indukovanej možným funkčným zlyhaním obličiek v spojitosti s hydrochlórtiazidom.

Hydrochlórtiazid môže znížiť odpoveď na amíny zvyšujúce krvný tlak (napr. adrenalín), avšak nie natoľko, aby sa ich účinok na krvný tlak eliminoval.

Hydrochlórtiazid môže zvýšiť riziko akútnej renálnej insuficiencie, predovšetkým pri vysokých dávkach jódových kontrastných látok.

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií podobných dne.

Súbežná liečba baklofénom, amifostínom, tricyklickými antidepresívami alebo neuroleptikami môže viesť k zvýšeniu antihypertenzného účinku a môže navodiť hypotenziu.

Údaje z klinických štúdií ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity pri podávaní inhibítorov ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú konkluzívne, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku liečby AIIRA, môžu existovať podobné riziká pre túto skupinu liekov. Ak pokračovanie liečby AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť nastavené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

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

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

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

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom sú počas gravidity obmedzené, obzvlášť počas prvého trimestra.

Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže ohroziť fetálno-placentárnu perfúziu a môže vyvolať účinky ako je žltacka, poruchy elektrolytovej rovnováhy a trombocytopénia u plodu a novorodenca.

Vzhľadom na riziko zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie sa hydrochlórtiazid nemá používať v prípade gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie, bez priaznivého vplyvu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať u tehotných žien v prípade esenciálnej hypertenzie, s výnimkou ojedinelých prípadov, keď sa nedá použiť iná liečba.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA):

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o použití kandesartanu počas dojčenia, Casaro HCT sa neodporúča a alternatívne liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia sú vhodnejšie, obzvlášť pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malom množstve do materského mlieka. Tiazidy vo vyšších dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu inhibovať produkciu mlieka. Použitie Casara HCT v priebehu dojčenia sa neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby Casarom HCT sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo pocit únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických štúdiách s kandesartano-cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol pri kombinácii kandesartan-cilexetil/hydrochlórtiazid (2,3 - 3,3 %) podobný ako pri placebe (2,7 - 4,3 %).

Nežiaduce účinky získané z klinických štúdií s kandesartan-cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli limitované na tie, ktoré boli predtým hlásené pri samotnom kandesartan-cilexetile a/alebo hydrochlórtiazide.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie s kandesartan-cilexetilom z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku na trh. V súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce účinky kandesartan-cilexetilu definované na základe najmenej o 1% vyššieho výskytu ako bol výskyt pri podávaní placeba.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea, intestinálny angioedém
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie obličiek, vrátane zlyhania obličiek u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie pri monoterapii hydrochlórtiazidom zvyčajne v dávkach 25 mg alebo vyšších.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, útlm kostnej drene, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperglykémia, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov (vrátane hyponatriémie a hypokaliémie)
Psychické poruchy	Zriedkavé	Poruchy spánku, depresia, nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté	Pocit závratu/mdloby, vertigo
	Zriedkavé	Parestézia
Poruchy oka	Zriedkavé	Prechodné rozmazané videnie
	Neznáme	Akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	Menej časté	Posturálna hypotenzia
	Zriedkavé	Nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
	Veľmi zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Anorexia, strata chuti do jedla, podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha
	Zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Žltáčka (intrahepatálna cholestatická forma)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, žihľavka, fotosenzitívne reakcie
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza
	Neznáme	Systémový lupus erythematosus, Kožný lupus erythematosus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Glykozúria
	Zriedkavé	Renálna dysfunkcia, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Slabosť
	Zriedkavé	Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie hladín cholesterolu a triacylglycerolov
	Zriedkavé	Zvýšenie koncentrácií močoviny v krvi a kreatinínu v sére

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy

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

Hlavným príznakom predávkovania hydrochlórtiazidom je náhla strata tekutín a elektrolytov. Môžu sa tiež pozorovať symptómy ako závrat, hypotenzia, smäd, tachykardia, komorové poruchy rytmu, sedácia/poruchy vedomia a svalové kŕče.

Liečba

O liečbe predávkovania Casarom HCT nie je dostupná žiadna osobitná informácia. V prípade predávkovania sa odporúčajú nasledujúce opatrenia:

Ak je indikované, má sa zvážiť vyvolanie vracania alebo gastrická laváž. V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacienta je potrebné uložiť do polohy ležmo s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je potrebné doplniť plazmatický objem infúziou napr. 0,9 % roztoku chloridu sodného. Majú sa skontrolovať sérové elektrolyty a acidobáza a v prípade potreby korigovať. Ak uvedené opatrenia nie sú dostatočné, môžu sa podať sympatomimetiká.

Kandesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Nie je známe, do akej miery sa dá hemodialýzou odstrániť hydrochlórtiazid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA06

Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón v systéme renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie a iných kardiovaskulárnych ochorení. Taktiež má dôležitý význam aj v patogenéze hypertrofie orgánov a poškodenia cieľových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy solí a vody a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT₁).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je proliečivo, ktoré sa rýchlo metabolizuje prostredníctvom esterovej hydrolýzy na aktívny metabolit, kandesartan, počas absorpcie v gastrointestinálnom trakte.

Kandesartan je AIIIRA a vykazuje selektivitu pre receptor AT₁, na ktorý sa pevne viaže a pomaly z neho disociuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan nemá vplyv na ACE alebo iné enzýmy zvyčajne spájané s použitím inhibítorov ACE. Vzhľadom na chýbanie účinku na degradáciu kinínov alebo na metabolizmus iných látok, ako je substancia P, nie je pravdepodobné, že by AIIIRA vyvolávali kašeľ. V kontrolovaných klinických štúdiách, porovnávajúcich kandesartan-cilexetil s inhibítormi ACE, bola incidencia kašľa nižšia u pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre

hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnych regulačných procesoch. Antagonizmus receptora AT₁ má za následok od dávky závislé zvýšenie koncentrácií renínu v plazme, ako aj koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám v populácii. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 - 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 - 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval jasný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a expozíciou HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám v populácii, pričom bola použitá stratégia výberu z rizikových skupín. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 - 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 - 4,9) pri použití vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 - 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinok kandesartan-cilexetilu, podávaného raz denne v dávke 8-16 mg (priemerne 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotil v randomizovanej klinickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 4 937 starších pacientov (vo veku 70-89 rokov, z toho 21 % 80-ročných a starších) s miernou až stredne ťažkou hypertenziou trvajúcou v priemere 3,7 rokov (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou, pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, bolo pozorované zníženie krvného tlaku zo 166/90 na 145/80 mmHg a v kontrolnej skupine nastalo zníženie tlaku zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom cieľovom ukazovateli, t.j. pri závažných kardiovaskulárnych príhodách (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1 000 „pacientskych rokov“ v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, v porovnaní s 30,0 prípadmi na 1 000 „pacientskych rokov“ v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % IS 0,75 až 1,06, $p=0,19$).

Hydrochlórtiazid inhibuje aktívnu reabsorpciu sodíka, hlavne v distálnom tubule a podporuje vylučovanie sodíka, chloridov a vody. Vylučovanie draslíka a horčíka obličkami sa zvyšuje v závislosti od dávky, zatiaľ čo vápnik sa vo väčšom rozsahu reabsorbuje. Hydrochlórtiazid znižuje objem plazmy a extracelulárnych tekutín, znižuje srdcový výdaj a krvný tlak. Počas dlhodobej liečby prispieva znížená periférna rezistencia k poklesu tlaku krvi.

Rozsiahle klinické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko výskytu kardiovaskulárnych ochorení a úmrtí na tieto ochorenia.

Kandesartan a hydrochlórtiazid majú aditívny antihypertenzný účinok.

U pacientov s vysokým krvným tlakom kandesartan-cilexetil/hydrochlórtiazid spôsobuje od dávky závislé a dlhotrvajúce zníženie artériového krvného tlaku bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nie sú náznaky toho, že by po prvom podaní dochádzalo k vzniku významnej hypotenzie, resp. tzv. „rebound“ fenoménu po prerušení liečby. Po podaní jednorazovej dávky kandesartan-cilexetilu/hydrochlórtiazidu, začiatok antihypertenzného účinku vo všeobecnosti nastane v priebehu 2 hodín. Pri kontinuálnej liečbe sa maximálne zníženie tlaku krvi obvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržiava sa počas dlhodobej liečby. Liečba kandesartan-cilexetilom/hydrochlórtiazidom v dávkovaní raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie tlaku krvi počas 24 hodín s malou zmenou medzi maximálnym a minimálnym účinkom počas dávkovacieho intervalu. V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických štúdiách kandesartan-cilexetil/hydrochlórtiazid 16 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartanu/hydrochlórtiazidu 50 mg/12,5 mg podaná jedenkrát denne.

V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov, hlavne kašľa, nižší počas liečby kandesartan-cilexetilom/hydrochlórtiazidom ako počas liečby kombináciou inhibítorov ACE a hydrochlórtiazidu.

V dvoch klinických štúdiách (randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1 524 randomizovaných pacientov kombinácia kandesartan-cilexetilu/hydrochlórtiazidu 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg mali za následok redukcii krvného tlaku o 22/15 mmHg pre nižšiu dávku a o 21/14 mmHg pre vyššiu dávku a boli signifikantne účinnejšie než samotné zložky.

V randomizovej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií s paralelnou skupinou u 1 975 randomizovaných pacientov neoptimálne kontrolovaných kandesartan-cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlórtiazidu za následok ďalšiu redukcii krvného tlaku. Kombinácia kandesartan-cilexetilu 32 mg/25 mg bola výrazne účinnejšia než kombinácia 32 mg/12,5 mg, pričom priemerná redukcia krvného tlaku bola o 16/10 mmHg pre dávku 32 mg/25 mg a o 13/9 mmHg pre dávku 32 mg/12,5 mg.

Kandesartan-cilexetil/hydrochlórtiazid je podobne účinný u všetkých pacientov bez ohľadu na vek a pohlavie.

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o použití kandesartan-cilexetilu/hydrochlórtiazidu u pacientov s renálnym ochorením/nefropatiou, zníženou funkciou ľavej komory/kongestívnym zlyhávaním srdca a u pacientov, ktorí prekonali infarkt myokardu.

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

Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Štúdia ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné používanie kandesartan-cilexetilu a hydrochlórtiazidu nemá klinicky signifikantný účinok na farmakokinetiku oboch liekov.

Absorpcia

Kandesartan-cilexetil:

Kandesartan-cilexetil sa po perorálnom podaní konvertuje na aktívnu formu - kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartan-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s tým istým perorálnym roztokom je približne 34 % s veľmi malou variabilitou.

Priemerné maximálne sérové koncentrácie (c_{max}) sa dosiahnu o 3-4 hodiny po užití tablety. Plocha pod časovou krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu (AUC) nie je významne ovplyvnená príjmom potravy.

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s absolútnou biologickou dostupnosťou približne 70 %. Súčasné podanie jedla zvýši absorpciu približne o 15 %. Biologická dostupnosť môže byť znížená u pacientov so zlyhávaním srdca a s výrazným edémom.

Distribúcia

Kandesartan-cilexetil:

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

Hydrochlórtiazid:

Približne 60 % hydrochlórtiazidu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je približne 0,8 l/kg.

Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan-cilexetil:

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* by sa nemala očakávať žiadna interakcia *in vivo* s liečivami, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Eliminačný polčas kandesartanu zostáva nezmenený (približne 9 h) po podaní kandesartan-cilexetilu v kombinácii s hydrochlórtiazidom. V porovnaní s monoterapiou ani v prípade fixnej kombinácie nedochádza ku kumulácii kandesartanu pri opakovanom podaní.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota renálneho klírensu je približne 0,19 ml/min/kg.

Renálna eliminácia kandesartanu prebieha mechanizmom glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Po perorálnom podaní kandesartan-cilexetilu značeného ^{14}C sa približne 26 % podanej dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % podanej dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou takmer úplne ako nezmenená látka. Terminálny polčas ($t_{1/2}$) hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín. Približne 70 % dávky podanej perorálne sa vylúči močom v priebehu 48 hodín.

Eliminačný polčas hydrochlórtiazidu ostáva nezmenený (približne 8 hodín) po podaní hydrochlórtiazidu v kombinácii s kandesartan-cilexetilom.

V porovnaní s monoterapiou ani v prípade fixnej kombinácie nedochádza ku kumulácii hydrochlórtiazidu pri opakovanom podaní.

Linearita/nelinearita

Kandesartan-cilexetil:

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

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov *Kandesartan-cilexetil:*

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike kandesartanu súvisiace s pohlavím.

Starší pacienti

U starších pacientov (nad 65 rokov), v porovnaní s mladšími jedincami, boli hodnoty $c_{\max}$ kandesartanu zvýšené približne o 50 % a AUC kandesartanu o 80 %. Odpoveď krvného tlaku a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky Casara HCT však boli u mladých aj u a starších pacientov podobné (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Hydrochlórtiazid:

Porucha funkcie obličiek

Terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) hydrochlórtiazidu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pre fixnú kombináciu nie sú k dispozícii žiadne kvalitatívne nové toxikologické zistenia v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali pri samostatných liečivách. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinkov na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval zníženie hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií močoviny a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Pridanie hydrochlórtiazidu zosilňuje nefrotoxicitu kandesartanu. Okrem toho môže kandesartan spôsobiť aj hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu a majú len malý klinický význam.

V pokročilých štádiách breživosti sa po podaní kandesartanu zaznamenala fetotoxicita. Pridanie hydrochlórtiazidu významne neovplyvnilo výsledky štúdií vývinu plodov u potkanov, myší alebo králikov (pozri časť 4.6).

Kandesartan aj hydrochlórtiazid vykazujú pri veľmi vysokých koncentráciách/po podaní veľmi vysokých dávok genotoxicitu. Údaje z *in vitro* a *in vivo* testov genotoxicity naznačujú, že je nepravdepodobné, aby kandesartan a hydrochlórtiazid vykazovali mutagénny alebo klastogénny účinok v klinickej praxi.

Karcinogenita kandesartanu nebola dokázaná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

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

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
stearát vápenatý
žltý oxid železitý (E172)
hydroxypropylcelulóza
edetán disodný
karmelóza, vápenatá soľ
etylcelulóza
sušená mikrokryštalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 a 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město

110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg: 58/0164/22-S

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg: 58/0165/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026