

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablety
Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablety
Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablety
Karbicombi 32 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Karbicombi 32 mg/25 mg tablety
Každá tableta obsahuje 32 mg kandesartanu cilexetilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Laktóza	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Karbicombi 8 mg/12,5 mg sú biele bikonvexné oválne tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Karbicombi 16 mg/12,5 mg sú bledoružové bikonvexné oválne tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Karbicombi 32 mg/12,5 mg sú žltobiele bikonvexné oválne tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Karbicombi 32 mg/25 mg sú bledoružové bikonvexné oválne tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karbicombi je indikované:

na liečbu esenciálnej hypertenzie dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný monoterapiou kandesartanom cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie s pôsob podávania

Dávkovanie pri hypertenzii

Odporúčaná dávka Karbicombi je jedna tableta jedenkrát denne.

Odporúča titrácia dávok jednotlivých liečiv (kandesartanu cilexetilu a hydrochlórtiazidu). Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na kombináciu Karbicombi.

Pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlórtiazidom sa odporúča titrácia dávky kandesartanu cilexetilu. Karbicombi sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný monoterapiou kandesartanom cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom alebo Karbicombi v nižších dávkach.

Maximum antihypertenzného účinku sa zvyčajne dosiahne počas 4 týždňov od začiatku liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, ako sú pacienti s možnou depléciou objemu v cirkulácii, sa odporúča titrácia dávky kandesartanu cilexetilu (u týchto pacientov je potrebné zväžiť začiatočnú dávku kandesartanu cilexetilu 4 mg).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\geq 30 - 80$ ml/min/ $1,73$ m² plochy tela, (*Body Surface Area*, BSA) sa odporúča titrácia dávok. Karbicombi je kontraindikované 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 miernym alebo stredne závažným chronickým ochorením pečene sa odporúča titrácia dávky kandesartanu cilexetilu.

Karbicombi je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo s cholestázou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Karbicombi u detí a mladistvých od narodenia do 18 rokov sa nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Karbicombi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

Nie sú žiadne 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 časť 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 Karbicombi s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 odborníka 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.

Porucha funkcie obličiek

Podobne ako u iných liekov inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, je možné u citlivých pacientov liečených Karbicombi očakávať zmeny vo funkcii obličiek (pozri časť 4.3).

Transplantácia obličiek

S podávaním Karbicombi pacientom, ktorí podstúpili transplantáciu obličky sú doposiaľ obmedzené klinické skúsenosti.

Stenóza renálnej artérie

Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane blokátorov receptorov angiotenzínu II (*angiotensin receptor blockers*, ARB), môžu zvyšovať hladinu urey v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo u pacientov so stenózou artérie solitárnej obličky.

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou sodíka môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii, podobne ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa Karbicombi neodporúča užívať, kým nie je tento stav korigovaný.

Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených ARB sa môže počas anestézie a chirurgického zákroku vyskytnúť hypotenzia následkom inhibície systému renín-angiotenzín. Veľmi zriedkavo môže byť hypotenzia závažná a môže si vyžadovať podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

Intestinálny angioedém

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

Porucha funkcie pečene

Tiazidy sa majú podávať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progredujúcim ochorením pečene, pretože už mierna zmena rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať hepatálnu kómu. Nie je dostatok klinických skúseností s podávaním Karbicombi pacientom s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

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

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa v tejto populácii Karbicombi neodporúča.

Nerovnováha elektrolytov

V primeraných intervaloch sa majú stanovovať elektrolyty 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 spôsobiť prechodné a mierne zvýšené koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže byť prejavom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prítomnej žľazy sa má podávanie tiazidov prerušiť.

Hydrochlórtiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom v závislosti od dávky, čo môže viesť k hypokaliémii. Tento účinok hydrochlórtiazidu sa zdá byť menej výrazný v kombinácii s kandesartanom cilexetilom. Riziko hypokaliémie môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s rýchlou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH).

Liečba kandesartanom cilexetilom môže spôsobiť hyperkaliémiu, najmä u pacientov so zlyhávaním srdca a/alebo poruchou funkcie obličiek. Súbežné podávanie Karbicombi a inhibítorov ACE, aliskirénu, draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére.

Sledovanie draslíka sa má vykonávať podľa potreby. Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidovými diuretikami môže znížiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávky antidiabetík vrátane inzulínu. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov v sére bolo spojené s liečbou tiazidovými diuretikami. Pri dávkach obsiahnutých v Karbicombi sa pozorovali iba minimálne účinky. Tiazidové diuretiká zvyšujú koncentráciu kyseliny močovej v sére, čo môže u náchylných pacientov vyvolať dnu.

Fotosenzitivita

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

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), bola liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém, vrátane ARB, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek.

Ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Hypersenzitívne reakcie na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, pravdepodobnejšie však u pacientov s touto anamnézou.

V súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Antihypertenzný účinok Karbicombi sa môže zosilniť ďalšími antihypertenzívmi.

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

Gravidita

Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) sa nesmú začať podávať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ARB sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (*hydrochlorothiazide*, HCTZ) pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (*basal cell carcinoma*, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (*squamous cell carcinoma*, SCC)]. Možným mechanizmom pre vznik 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 lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsiou. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

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 počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Karbicombi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak ostáva aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických farmakokinetických skúšaní 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 interakcie.

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

Súbežné podávanie Karbicombi a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže zvyšovať draslík v sére. V prípade potreby sa má monitorovať hladina draslíka (pozri časť 4.4).

Hypokaliémia a hypomagneziémia spôsobená diuretikami zvyšuje možnosť kardiotoxicity digitálnych glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Karbicombi užíva v kombinácii s týmito liekmi a nasledovnými liekmi, ktoré by mohli indukovať *torsades de pointes*:

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

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi ACE alebo hydrochlórtiazidom bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicity. Podobný účinok bol hlásený tiež pri ARB. Použitie kandesartanu a hydrochlórtiazidu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivo sledovať hladinu lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní ARB spolu s nesteroidovými protizápalovými liekmi (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) (t.j. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Tak ako pri inhibítoroch ACE, súbežné užívanie ARB a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, najmä u pacientov s existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a ďalej v pravidelných intervaloch.

Diuretický, nátriuretický a antihypertenzný účinok hydrochlórtiazidu je súbežným podaním NSAID oslabený.

Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená cholestipolom alebo cholestyramínom.

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

Tiazidy môžu zvýšiť hladinu vápnika v 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 upraviť dávky.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu.

Anticholinergné 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 súbežnom príjme alkoholu, barbiturátov alebo anestetík.

Liečba tiazidovými diuretikami môže zhoršovať glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávok antidiabetík vrátane inzulínu. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na možné riziko laktátovej acidózy indukovanej možným funkčným zlyhaním obličiek súvisiacim s hydrochlórtiazidom.

Hydrochlórtiazid môže znížiť arteriálnu odpoveď na presorické amíny (napr. adrenalín), ale nie natoľko, aby úplne eliminoval ich účinok zvyšujúci tlak krvi.

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

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.

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

Údaje z klinických skúšaní 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 zlyhania 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

Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)

Použitie ARB sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie ARB je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity pri podávaní ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri použití ARB, môžu pre túto skupinu liečiv existovať podobné riziká. Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ARB 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 došlo k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, majú byť starostlivo sledované pre výskyt hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, obzvlášť počas prvého trimestra, sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetálno-placentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltacka, poruchy elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu vzhľadom na riziko zníženia objemu plazmy a placentárnu hypoperfúziu bez priaznivého vplyvu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou ojedinelých prípadov, kde sa nemôže použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)

Pretože nie sú dostupné žiadne údaje o použití Karbicombi počas dojčenia, Karbicombi sa počas dojčenia neodporúča a vhodnejšie sú alternatívne liečby s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malom množstve do ľudského materského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú silnú diurézu a môžu inhibovať produkciu mlieka. Použitie Karbicombi sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Karbicombi používa počas dojčenia, majú sa udržiavať čo najnižšie možné dávky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaní s Karbicombi boli nežiaduce reakcie mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bol pri Karbicombi (2,3 – 3,3 %) podobný ako pri placebe (2,7 – 4,3 %).

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní s Karbicombi sa obmedzovali na tie, ktoré už boli predtým hlásené pri samotnom kandesartane cilexetile a/alebo hydrochlórtiazide.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri kandesartane cilexetile z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce reakcie pri kandesartane cilexetile definované na základe aspoň o 1 % vyššieho výskytu nežiaducich udalostí pri kandesartane cilexetile ako pri placebe.

Frekvencie výskytu použité v tabuľkách v 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	časté	respiračná infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	časté	závrat/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 žľových ciest	veľmi zriedkavé	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, porucha 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 náchylných pacientov (pozri časť 4.4)

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie pri monoterapii hydrochlórtiazidom zvyčajne dávkami 25 mg alebo vyššími.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹
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 točenia hlavy, 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	srdcová arytmia
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 žľových ciest	zriedkavé	žltacka (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 hladiny cholesterolu a triglyceridov
	zriedkavé	zvýšenie dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu

¹ 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

Príznaky

Na základe farmakologických poznatkov sú pravdepodobne hlavnými prejavmi predávkovania kandesartanom cilexetilom symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch hlásenia predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) sa pacienti zotavili bez komplikácií.

Hlavným príznakom predávkovania hydrochlórtiazidom je náhla strata tekutín a elektrolytov. Pozorovali sa príznaky ako závrat, hypotenzia, smäd, tachykardia, komorové arytmie, sedácia/porucha vedomia a môžu sa objaviť aj svalové kŕče.

Liečba

O liečbe predávkovania Karbicombi nie je dostupná žiadna špecifická informácia. V prípade predávkovania sa odporúčajú nasledujúce opatrenia.

Indikované môže byť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacient má byť uložený na chrbát s vyvýšenou polohou nôh. Ak to nepostačuje, je nutné doplniť objem plazmy napr. infúziou izotonického fyziologického roztoku. Skontrolovať, a ak je potrebné, upraviť hladiny sérových elektrolytov a acidobázu. Ak sa uvedenými opatreniami nepodari hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetiká.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na systém renín-angiotenzín, blokátory receptorov angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA06

Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie a iných kardiovaskulárnych ochorení. Tiež má úlohu v patogenéze hypertrofie orgánov a poškodenia cieľových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované receptormi typu 1 (AT1).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan cilexetil je prekursor liečiva, ktorý sa rýchlo konvertuje na účinné liečivo kandesartan hydrolýzou esteru počas vstrebávania z gastrointestinálneho traktu. Kandesartan je blokátor receptorov angiotenzínu II, selektívny pre AT1 receptory, na ktoré sa pevne viaže a pomaly z nich disociuje; nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan nemá vplyv na ACE, alebo iné systémy enzýmov zvyčajne spájané s použitím ACE inhibítorov. Vzhľadom na chýbanie účinku na degradáciu kinínov alebo na metabolizmus iných látok, ako je substancia P, nie je pravdepodobné, že by ARB vyvolávali kašeľ. V kontrolovaných klinických štúdiách porovnávajúcich kandesartan cilexetil s ACE inhibítormi bola incidencia kašľa nižšia u pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály významné pre kardiovaskulárnu reguláciu. Antagonizmus AT1 receptorov má za následok od dávky závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky kandesartanu cilexetilu, podávaného raz denne v dávke 8 – 16 mg (priemerne 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotili v randomizovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 4 937 starších pacientov (vo veku 70 – 89 rokov; z toho 21 % 80-ročných a starších) s miernou až stredne závažnou 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 užívajúcich kandesartan bolo pozorované zníženie krvného tlaku zo 166/90 na 145/80 mmHg a v kontrolnej skupine bolo zníženie tlaku zo 167/90 na 149/82 mmHg. Nezistili sa štatisticky významné rozdiely v primárnom cieľovom ukazovateli, t.j. v závažných kardiovaskulárnych udalostiach (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna mozgová príhoda a nefatálny infarkt myokardu). V skupine pacientov užívajúcich kandesartan sa vyskytlo 26,7 prípadov na 1 000 „pacientorokov“ versus 30 prípadov na 1 000 „pacientorokov“ 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 redukuje objem plazmy a extracelulárnych tekutín, znižuje srdcový výdaj a krvný tlak. Pri dlhodobej liečbe prispieva znížená periférna rezistencia k poklesu tlaku krvi.

Rozsiahle klinické skúšky ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

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 populácie. 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 zjavný 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 populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. 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) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

Kandesartan a hydrochlórtiazid majú aditívny antihypertenzný účinok.

U pacientov s vysokým krvným tlakom Karbicombi spôsobuje od dávky závislé a dlhotrvajúce zníženie arteriálneho krvného tlaku bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nebol zistený žiadny náznak závažnej alebo vystupňovanej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani „rebound“ fenomén po skončení liečby. Po podaní jednorazovej dávky Karbicombi, nástup antihypertenzného účinku vo všeobecnosti nastane v priebehu dvoch hodín. Pri nepretržitej liečbe sa maximálne zníženie tlaku krvi obyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. Terapia Karbicombi v dávkovaní raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie tlaku krvi počas 24 hodín s malým rozptylom medzi maximálnym a minimálnym účinkom počas dávkovacieho intervalu. V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických skúšaniach Karbicombi 16 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartan/hydrochlórtiazid 50 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne. V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických skúškach bol výskyt nežiaducich účinkov, hlavne kašľa, nižší počas liečby Karbicombi ako počas liečby kombináciou ACE inhibítora/hydrochlórtiazidu.

V dvoch klinických skúšaniach (randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1 524 randomizovaných pacientov, liečba Karbicombi 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg viedla k redukcii krvného tlaku o 22/15 mmHg pri nižšej dávke a o 21/14 mmHg pri vyššej dávke a boli signifikantne účinnejšie než samotné liečivá. V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnou skupinou u 1 975 randomizovaných pacientov nedostatočne kontrolovaných kandesartanom cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlórtiazidu za následok ďalšie zníženie krvného tlaku. Dávka Karbicombi 32 mg/25 mg bola signifikantne účinnejšia ako 32 mg/12,5 mg, pričom priemerné zníženie krvného tlaku bolo 16/10 mmHg pre dávku 32 mg/25 mg a 13/9 mmHg pre dávku 32 mg/12,5 mg.

Karbicombi je podobne účinný u všetkých pacientov bez ohľadu na vek a pohlavie.

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o použití Karbicombi 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 skúšania (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.

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

Tieto skúšania 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.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné používanie kandesartanu cilexetilu a hydrochlórtiazidu nemá klinicky signifikantný účinok na farmakokinetiku oboch liečiv.

Absorpcia a distribúcia

Kandesartan cilexetil

Kandesartan cilexetil sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartanu cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy kandesartanu cilexetilu oproti perorálnemu roztoku je približne 34 % s veľmi malými odchýlkami. Priemerné maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu o 3 – 4 hodiny po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu sa zvyšujú priamo úmerne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami. Strava nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu v čase (AUC).

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

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s absolútnou hodnotou biologickej dostupnosti približne 70 %. Súbežné podanie jedla zvyšuje absorpciu približne o 15 %. Biologická dostupnosť môže byť znížená u pacientov so zlyhávaním srdca a výraznými edémami. Približne 60 % hydrochlórtiazidu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je približne 0,8 l/kg.

Metabolizmus 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 liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii. Polčas eliminácie kandesartanu zostáva nezmenený (približne 9 h) po podaní kombinácie kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani pri kombinovanej liečbe ku kumulácii kandesartanu po opakovanom podávaní. Celková hodnota plazmatického klirensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota renálneho klirensu je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami – glomerulárnou filtráciou aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní ^{14}C značeného kandesartanu cilexetilu sa približne 26 % dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako neaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa nachádza v stolici ako kandesartan a 10 % ako neaktívny metabolit.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou takmer úplne v nezmenenej forme. Terminálny polčas ($t_{1/2}$) hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín. Približne 70 % dávky podanej perorálne sa vylúči močom v priebehu 48 hodín. Polčas eliminácie hydrochlórtiazidu ostáva nezmenený (približne 8 hodín) po podaní kombinácie hydrochlórtiazid/kandesartan cilexetil. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani pri kombinovanej liečbe ku kumulácii hydrochlórtiazidu po opakovanom podávaní.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Kandesartan cilexetil

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

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek pozorovalo po opakovanom podávaní kandesartanu zvýšenie C_{max} približne o 50 % a AUC o 70 %, pričom terminálny polčas eliminácie kandesartanu ($t_{1/2}$) nebol zmenený. Zmeny uvedených parametrov u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli približne 50 % pre C_{max} , resp. 110 % pre AUC kandesartanu. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) kandesartanu bol v tejto skupine pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek približne dvojnásobný. Farmakokinetika kandesartanu u hemodialyzovaných pacientov bola podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne kvalitatívne nové toxikologické nálezy pri kombinácii liečiv v porovnaní s nálezmi, ktoré sa pozorovali pri samostatných liečivách. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval pokles hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzie vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Pridanie hydrochlórtiazidu zvyšuje nefrotoxicitu kandesartanu. Navyše, kandesartan môže vyvolať hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu a majú len malý klinický význam.

V pokročilých štádiách brezivosti sa po podaní kandesartanu pozorovala fetotoxicita. Pridanie hydrochlórtiazidu neovplyvnilo signifikantne výsledky fetálnych vývojových štúdií na potkanoch, myšiach alebo králikoch (pozri časť 4.6).

Kandesartan aj hydrochlórtiazid vykazujú pri veľmi vysokých koncentráciách/dávkach genotoxickú aktivitu. Údaje z *in vitro* a *in vivo* genotoxických testov naznačujú, že je nepravdepodobné, aby kandesartan a hydrochlórtiazid vykazovali mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu v podmienkach klinického použitia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

8 mg/12,5 mg:
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
vápenatá soľ karmelózy
makrogol 8000

16 mg/12,5 mg:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
vápenatá soľ karmelózy
makrogol 8000
červený oxid železitý (E172)

32 mg/12,5 mg:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
vápenatá soľ karmelózy
makrogol 8000
žltý oxid železitý (E172)

32 mg/25 mg:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
vápenatá soľ karmelózy
makrogol 8000
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tablety balené v blistroch s PVC/PVDC filmom a hliníkovou fóliou:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Tablety balené v blistroch s laminovanou OPA/Alu/PVC fóliou a hliníkovou fóliou:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia (blister s PVC/PVDC filmom a hliníkovou fóliou): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabliet v škatuľke.

Veľkosť balenia (blister s laminovanou OPA/Al/PVC fóliou a hliníkovou fóliou): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabliet v škatuľke.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablety:	58/0183/11-S
Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablety:	58/0184/11-S
Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablety:	58/0185/11-S
Karbicombi 32 mg/25 mg tablety:	58/0186/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).