

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg tablety

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 61,2 mg monohydrátu laktózy.

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

Jedna tableta obsahuje 32 mg kandesartan-cilexetilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 112,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

Broskvové až světle oranžové, oválné, bikonvexní, nepotahované tablety se zkosenými hranami (délka přibližně 9,5 mm a šířka přibližně 4,5 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

Světle žluté až žluté, oválné, bikonvexní, nepotahované tablety se zkosenými hranami (délka přibližně 11,0 mm a šířka přibližně 6,5 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Casaro HCT je indikován k:

- léčbě primární hypertenze u dospělých, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování při hypertenzi

Doporučená dávka přípravku Casaro HCT je jedna tableta denně.

Doporučuje se titrace dávky jednotlivými složkami (kandesartan-cilexetilem a hydrochlorothiazidem). Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na přípravek Casaro HCT. Při

přechodu z monoterapie hydrochlorothiazidem se doporučuje titrace dávky kandesartan-cilexetilu. Přípravek Casaro HCT může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem nebo přípravkem Casaro HCT v nižších dávkách.

Většiny antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne do 4 týdnů po zahájení léčby.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti s deplecí intravaskulárního objemu

U pacientů s rizikem vzniku hypotenze, jako jsou pacienti s možnou deplecí intravaskulárního objemu, se doporučuje titrace dávky kandesartan-cilexetilu (u těchto pacientů lze zvážit počáteční dávku 4 mg kandesartan-cilexetilu).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-80 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu (BSA, *body surface area*) se doporučuje titrace dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m² BSA) je přípravek Casaro HCT kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje titrovat dávku kandesartan-cilexetilu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou je přípravek Casaro HCT kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Casaro HCT u dětí ve věku od narození do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Casaro HCT lze užít nezávisle na jídle.

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna jídlem.

Mezi hydrochlorothiazidem a jídlem není žádná klinicky významná interakce.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na léčivé látky odvozené od sulfonamidů. Hydrochlorothiazid je léčivou látkou odvozenou od sulfonamidů.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Refrakterní hypokalémie a hyperkalcémie.
- Dna.
- Souběžné užívání přípravku Casaro HCT s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Existují důkazy, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání). Duální blokáda RAAS prostřednictvím kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má se léčba uskutečnit pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

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

Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém lze u citlivých pacientů léčených přípravkem Casaro HCT očekávat změny funkce ledvin (viz bod 4.3).

Transplantace ledvin

Existují omezené klinické zkušenosti s podáváním přípravku Casaro HCT pacientům po transplantaci ledvin.

Stenóza renální arterie

Léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém, včetně inhibitorů receptorů pro angiotenzin II (AIIRAs), mohou zvyšovat hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinin u pacientů s oboustrannou stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie u solitární ledviny.

Deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s deplecí intravaskulárního objemu a/nebo deplecí sodíku se může objevit symptomatická hypotenze, podobně jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Léčba přípravkem Casaro HCT se proto nedoporučuje, dokud se tento stav neupraví.

Anestezie a chirurgické zákroky

U pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II se může po dobu anestezie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze na základě blokády renin-angiotenzinového systému. Ve velmi vzácných případech může jít o těžkou hypotenzi, která může vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

Porucha funkce jater

Při používání thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater je třeba opatrnosti, jelikož i malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vést k hepatálnímu kómatu. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s podáváním přípravku Casaro HCT žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Podobně jako u jiných vasodilatancií, je u pacientů s hemodynamicky významnou stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvýšená opatrnost.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí prostřednictvím inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Použití přípravku Casaro HCT se proto u této populace nedoporučuje.

Nerovnováha elektrolytů

Ve vhodných intervalech mají být sledovány hladiny elektrolytů v séru. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou způsobit nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hyperkalcémie, hypokalémie, hyponatrémie, hypomagnesémie a hypochloremická alkalóza).

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a mohou vyvolat přechodné a mírné zvýšení koncentrací vápníku v séru. Významná hyperkalcémie může být známkou skrytého hyperparatyroidismu. Před testováním paratyroidálních funkcí se thiazidy mají vysadit.

Hydrochlorothiazid, v závislosti na dávce, zvyšuje vylučování draslíku močí, což může vést k hypokalémii. Zdá se, že v kombinaci s kandesartan-cilexetilem je tento účinek hydrochlorothiazidu méně výrazný. Riziko hypokalémie může být zvýšeno u pacientů s cirhózou jater, u pacientů se zvýšenou diurézou, u pacientů s nedostatečným perorálním příjmem elektrolytů a při souběžném užívání kortikosteroidů nebo adrenokortikotropního hormonu (ACTH).

Léčba kandesartan-cilexetilem může působit hyperkalémii, zvláště u pacientů se srdečním selháním a/nebo poruchou funkce ledvin. Souběžné použití přípravku Casaro HCT a inhibitorů ACE, aliskirenu, kalium šetřících diuretik, doplňků s obsahem draslíku nebo náhrad soli nebo dalších léčiv, které mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru (např. sodná sůl heparinu, kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), mohou vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může způsobit hypomagnesémii.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidovými diuretiky může narušit glukózovou toleranci. Může být potřebné upravit dávku antidiabetik včetně insulínu. Během léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. S léčbou thiazidovými diuretiky je spojováno zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů. Při dávkách obsažených v přípravku Casaro HCT byly pozorovány jen minimální účinky. Thiazidová diuretika zvyšují koncentraci kyseliny močové v séru, a tak mohou u citlivých jedinců vyvolat záchvat dny.

Fotosenzitivita

Během užívání thiazidových diuretik byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Pokud se během léčby fotosenzitivní reakce vyskytnou, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud je nezbytné opětovné podávání, doporučuje se chránit místa exponovaná slunci nebo umělému záření UVA.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) [bazocelulární karcinomy (BCC, *basal cell carcinoma*) a skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC, *squamous cell carcinoma*)]. Možnou příčinou vzniku NMSC by mohlo být fotosenzibilizační působení HCTZ. Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby okamžitě hlásili každou podezřelou kožní lézi. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice adekvátní ochrana.

Podezřelé kožní léze mají být okamžitě vyšetřeny, případně včetně histologického vyšetření odebraného vzorku tkáně. Použití HCTZ může být také nutné opětovně posoudit u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, může způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolest očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po užití hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou

příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS má být přípravek Casaro HCT vysazen a má být podána vhodná léčba. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Obecné

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisejí především na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo základním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie), je léčba jinými léčivými, která ovlivňují tento systém, včetně antagonistů angiotenzinu II (AIIRAs), spojena s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie nebo vzácně akutního renálního selhání. Podobně jako u jiných antihypertenziv může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo k náhlé mozkové cévní příhodě.

U pacientů s alergií nebo bronchiálním astmatem v anamnéze i u pacientů bez této anamnézy se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid, jsou však pravděpodobnější u pacientů s touto anamnézou.

Při užívání thiazidových diuretik byla pozorována exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Antihypertenzní účinek přípravku Casaro HCT může být zvýšen jinými antihypertenzivy.

Těhotenství

Léčba antagonisty angiotenzinu II (AIIRAs) nemá být během těhotenství zahajována. Pokud není pokračování léčby AIIRAs považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba AIIRAs má být ukončena okamžitě a pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Casaro HCT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mezi sloučeniny, které byly zkoumány v klinických farmakokinetických studiích patří warfarin, digoxin, perorální antikonceptiva (tj. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid a nifedipin. V těchto studiích nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Lze předpokládat, že účinky hydrochlorothiazidu vedoucí k depleci draslíku mohou být potencovány dalšími léčivými přípravky, které jsou spojovány se ztrátami draslíku a hypokalémií (např. další kaliuretická diuretika, laxativa, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, deriváty kyseliny salicylové, steroidy, ACTH).

Souběžné podávání přípravku Casaro HCT a kalium-šetřících diuretik, doplňků s obsahem draslíku nebo náhrad soli nebo dalších léčiv, které mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru (např. sodná sůl heparinu, kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), mohou vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby (viz bod 4.4).

Diuretika navozená hypokalémie a hypomagnesémie predisponují k možným kardiotoxickým účinkům digitalisových glykosidů a antiarytmik. Pokud se přípravek Casaro HCT podává souběžně s těmito léčivými přípravky a nebo s následujícími léčivými přípravky, které mohou navodit *torsade de pointes*, doporučuje se pravidelné sledování draslíku v séru:

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Někteří antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- Ostatní (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, ketanserín, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Při souběžném podávání inhibitorů ACE nebo hydrochlorothiazidu s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v séru s projevy toxicity. Podobný účinek byl pozorován při souběžném podávání AIIRAs. Použití kandesartanu a hydrochlorothiazidu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je podání této kombinace nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném podávání AIIRAs spolu s nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (tj. selektivní inhibitory COX-2, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den) a neselektivní NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podobně jako u inhibitorů ACE, může souběžné užívání AIIRAs a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a dále ke zvýšení hladin draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou renální funkcí. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je zapotřebí zvážit monitorování renálních funkcí ihned po zahájení souběžné léčby a potom v pravidelných intervalech.

Diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek hydrochlorothiazidu je prostřednictvím NSAIDs tlumen.

Vstřebávání hydrochlorothiazidu je sníženo kolestipolem nebo cholestyraminem.

Hydrochlorothiazid může potencovat účinky nedepolarizujících periferních myorelaxancií (např. tubokurarinu).

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat hladiny kalcia v důsledku snížení jeho exkrece. V případě nutnosti předepsání doplňků kalcia nebo vitamínu D je třeba sledovat hladiny kalcia v séru a podle toho upravit dávkování.

Thiazidy mohou zvyšovat hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu.

Anticholinergika (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Thiazidy mohou zvyšovat riziko vzniku nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamid, methotrexát) a zesilovat jejich myelosupresivní účinky.

Souběžné požití alkoholu, barbiturátů nebo anestetik může zhoršit posturální hypotenzi.

Léčba thiazidovými diuretiky může snížit glukózovou toleranci. Může být nutné upravit dávkování antidiabetik, včetně insulínu. Metformin se má užívat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy, která může být způsobena selháním renální funkce souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Hydrochlorothiazid může způsobit snížení arteriální odpovědi na presorické aminy (např. adrenalin), nikoli však natolik, aby se vyloučil presorický účinek.

Hydrochlorothiazid může zvýšit riziko akutní renální insuficience, obzvláště při vysokých dávkách jodovaných kontrastních látek.

Souběžná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikémie a dnových komplikací.

Souběžná léčba baklofenem, amifostinem, tricyklickými antidepresivy nebo neuroleptiky může vést ke zvýšení antihypertenzního účinku a může indukovat hypotenzi.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AIIRAs):

Používání AIIRAs se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití AIIRAs je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRAs, mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby prostřednictvím AIIRAs považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu se zavedeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Když je těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRAs má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

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

Pokud dojde k expozici AIIRAs v době od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola renální funkce a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly AIIRAs, mají být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid:

O používání hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště v prvním trimestru, jsou dostupné omezené zkušenosti. Studie na zvířatech nejsou dostačující.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho užívání v druhém a třetím trimestru těhotenství oslabit fetoplacentální perfuzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, poruchy elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nemá být užíván při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii, a to kvůli riziku snížení objemu plasmy a hypoperfuze placenty, bez přínosných účinků na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid nemá být užíván při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jiný způsob léčby.

Kojení

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AIIRAs):

Protože o používání kandesartanu během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Casaro HCT se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějším bezpečnostním profilem pro použití během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid se v malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zastavit tvorbu mléka. Užívání přípravku Casaro HCT se během kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie hodnotící vliv kandesartanu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že během léčby přípravkem Casaro HCT se mohou příležitostně objevit závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích s kandesartan-cilexetilem/hydrochlorothiazidem byly mírné a přechodné. Nutnost přerušení léčby v důsledku výskytu nežádoucích příhod byla podobná ve skupině s kandesartan-cilexetilem/hydrochlorothiazidem (2,3–3,3 %) a ve skupině s placebem (2,7–4,3 %).

V klinických studiích s kandesartan-cilexetilem/hydrochlorothiazidem byly nežádoucí účinky omezeny jen na takové, které byly předtím hlášeny s kandesartan-cilexetilem a/nebo hydrochlorothiazidem.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh. V souhrnné analýze údajů z klinických studií u hypertenzních pacientů byly nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu definovány na základě výskytu o nejméně 1 % vyšším než při podávání placeba.

Četnosti výskytu použité v tabulkách v sekci 4.8 jsou: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Respirační infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalémie, hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, rash, urtikárie, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolest zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin včetně renálního selhání u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky monoterapie hydrochlorothiazidem obvykle v dávkách 25 mg nebo vyšších.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazocelulární karcinomy a skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Leukopenie, neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, aplastická anémie, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperglykémie, hyperurikémie, poruchy rovnováhy elektrolytů (včetně hyponatrémie a hypokalémie)
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Poruchy spánku, deprese, neklid
Poruchy nervového systému	Časté	Točení hlavy, vertigo
	Vzácné	Parestézie
Poruchy oka	Vzácné	Přechodné rozostřené vidění
	Není známo	Akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
Srdeční poruchy	Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	Méně časté	Posturální hypotenze
	Vzácné	Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Respirační tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
	Velmi vzácné	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, podráždění žaludku, průjem, zácpa
	Vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Rash, urtikárie, fotosenzitivní reakce
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza
	Není známo	Systémový lupus erythematodes, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Svalový spasmus
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Glykosurie
	Vzácné	Porucha funkce ledvin a intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Slabost
	Vzácné	Horečka
Vyšetření	Časté	Zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů
	Vzácné	Zvýšení hladiny močoviny v krvi (BUN, <i>blood urea nitrogen</i>) a sérového kreatininu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Na základě dostupných údajů z epidemiologických studií byla pozorována kumulativní a na dávce závislá souvislost mezi HCTZ a NMSC (viz body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Na základě farmakologických úvah je pravděpodobné, že hlavním projevem předávkování kandesartan-cilexetilem může být symptomatická hypotenze a závrať. V jednotlivých hlášených

případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) u dospělého pacienta došlo k plnému zotavení.

Hlavními projevy předávkování hydrochlorothiazidem jsou akutní ztráta tekutin a elektrolytů. Mohou být též pozorovány příznaky jako jsou závratě, hypotenze, žízeň, tachykardie, ventrikulární arytmie, sedace/porucha vědomí a svalové křeče.

Léčba

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování přípravkem Casaro HCT. V případě předávkování se však navrhuje následující opatření.

Pokud je to indikováno, má být zváženo vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. V případě vzniku symptomatické hypotenze je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient má být položen do supinační polohy s dolními končetinami výše než trup. Pokud to není dostačující, má být zvětšen objem intravaskulární tekutiny podáním infúze fyziologického roztoku. Sérové elektrolyty a acidobazická rovnováha mají být monitorovány a v případě potřeby upraveny. Pokud ani výše popsaná opatření nejsou dostačující, je možné podat sympatomimetika.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou. Není známo, do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs) a diuretika, ATC kód: C09DA06

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primárním vazoaktivním hormonem renin-angiotenzin-aldosteronového systému a má úlohu v patofyziologii hypertenze a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má také úlohu v patogenezi hypertrofie a poškození cílových orgánů. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II, jako je vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace homeostázy solí a vody a stimulace buněčného růstu jsou zprostředkovány prostřednictvím receptoru typu 1 (AT₁).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je proléčivo, které se během absorpce z gastrointestinálního traktu esterovou hydrolýzou rychle konvertuje na farmakologicky aktivní látku, kandesartan. Kandesartan je AIIRA selektivní pro receptory AT₁, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá žádnou agonistickou aktivitu.

Kandesartan neovlivňuje ACE nebo jiné enzymové systémy obvykle spojené s užíváním inhibitorů ACE. Protože neovlivňuje degradaci kininů, ani metabolismus dalších látek, např. substance P, je nepravděpodobné, že by AIIRA byly spojené s kašlem. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan-cilexetil a inhibitory ACE byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže na jiné receptory pro hormony nebo jiné iontové kanály, které jsou důležité v kardiovaskulární regulaci, a ani je neblokuje. Antagonismus receptorů pro angiotenzin II (AT₁) vyvolává na dávce závislý vzestup plasmatických hladin reninu, angiotenzinu I a II a pokles plasmatických hladin aldosteronu.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována kumulativní a na dávce závislá spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ (≥50 000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR, *odds ratio*) 1,29 (95% konfidenční interval (CI, *confidence interval*): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi

kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: Celkem 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s korigovanou OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (průměrná dávka 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl hodnocen v randomizované klinické studii u 4 937 starších pacientů (ve věku 70–89 let, z toho 21 % ve věku 80 let a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 let (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou dle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak ze 166/90 na 145/80 mm Hg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mm Hg. V primárních koncových ukazatelích, při závažných kardiovaskulárních příhodách (kardiovaskulární mortalita, ischemická mozková příhoda bez smrtelných následků a infarkt myokardu bez smrtelných následků) nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1000 pacientoroků ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30,0 příhod na 1000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89; 95% CI 0,75 až 1,06; $p = 0,19$).

Hydrochlorothiazid inhibuje aktivní reabsorpci sodných iontů, převážně v distálních tubulech ledvin, a zvyšuje tak exkreci sodných a chloridových iontů a vody. Renální exkrece draselných a hořečnatých iontů se zvyšuje s rostoucí dávkou diuretika, zatímco vápník se reabsorbuje ve zvýšené míře. Hydrochlorothiazid snižuje objem plasmy a extracelulární tekutiny a snižuje srdeční výdej a krevní tlak. Při dlouhodobé léčbě přispívá snížení periferní rezistence ke snížení krevního tlaku.

Výsledky velkých klinických studií ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Kandesartan a hydrochlorothiazid mají aditivní antihypertenzní účinek.

U pacientů s hypertenzí vede podávání přípravku Casaro HCT k na dávce závislému, dlouhodobému poklesu arteriálního krevního tlaku bez reflexního zvýšení tepové frekvence. Nejsou žádné známky toho, že by po prvním podání docházelo ke vzniku závažné nebo přehnané hypotenze nebo tzv. „rebound“ efektu po přerušení léčby. Po jednorázovém podání dávky přípravku Casaro HCT se obvykle projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Při kontinuální léčbě je většina antihypertenzního účinku dosaženo v průběhu 4 týdnů a tento antihypertenzní účinek přetrvává v průběhu dlouhodobé léčby. Přípravek Casaro HCT užívaný jednou denně účinně a rovnoměrně snižuje krevní tlak po celý 24 hodinový dávkový interval, s malým rozdílem mezi maximálním a minimálním účinkem během dávkového intervalu. Ve dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích byla kontrola krevního tlaku dosažena u signifikantně více pacientů ve skupině léčené přípravkem Casaro HCT v dávce 16 mg/12,5 mg jednou denně, než ve skupině léčené kombinací losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg jednou denně.

Ve dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích byl výskyt nežádoucích účinků, obzvláště kašle, při léčbě přípravkem Casaro HCT nižší než při léčbě kombinací inhibitorů ACE a hydrochlorothiazidu.

Ve dvou klinických studiích (randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích paralelních skupin) zahrnujících 275, respektive 1 524 randomizovaných pacientů, měla kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg za následek snížení krevního tlaku o 22/15 mm Hg, respektive o 21/14 mm Hg a byl signifikantně účinnější než příslušné samostatné látky.

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii paralelních skupin s 1975 randomizovanými pacienty, kteří nebyli dostatečně kontrolováni dávkou 32 mg kandesartan-cilexetilu jednou denně,

mělo přidání hydrochlorothiazidu 12,5 mg nebo 25 mg za následek další snížení krevního tlaku. Kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/25 mg byla signifikantně účinnější než kombinace 32 mg/12,5 mg, celkové průměrné snížení krevního tlaku bylo 16/10 mmHg, respektive 13/9 mmHg.

Kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid je u pacientů stejně účinná bez ohledu na věk nebo pohlaví.

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o použití kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid u pacientů s renálním onemocněním/nefropatií, sníženou funkcí levé komory/městnavým srdečním selháním a u pacientů po infarktu myokardu.

Dvě velké randomizované, kontrolované klinické studie (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes)) zkoumaly použití inhibitoru ACE v kombinaci s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

ONTARGET byla studie provedená u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu doprovázeného prokázaným poškozením cílových orgánů. VA NEPHRON-D byla studie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

Tyto studie neprokázaly žádný významný příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární výsledky a mortalitu, bylo však pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze ve srovnání s monoterapií. Vzhledem k jejich podobným farmakodynamickým vlastnostem jsou tyto výsledky relevantní i pro jiné inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nemají být podávány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla studie navržená k testování přínosu přidání aliskirenu ke standardní léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním nebo oběma. Studie byla předčasně ukončena kvůli zvýšenému riziku nežádoucích výsledků. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly číselně častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a nežádoucí příhody a závažné nežádoucí příhody (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Souběžné podávání kandesartan-cilexetilu a hydrochlorothiazidu nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku kteréhokoli z těchto léčivých přípravků.

Absorpce

Kandesartan-cilexetil:

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil konvertován na aktivní léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je absolutní biologická dostupnost přibližně 40 %. Relativní biologická dostupnost po podání tablet kandesartan-cilexetilu je v porovnání se stejným perorálním roztokem přibližně 34 % s velmi malou variabilitou.

Střední hodnota dosažení maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) po podání tablet je 3–4 hodiny. Plocha pod křivkou plasmatických koncentrací kandesartanu v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu s absolutní biologickou dostupností přibližně 70 %. Souběžný příjem potravy zvyšuje absorpci přibližně o 15 %. Biologická dostupnost se může snižovat u pacientů se srdečním selháním a výraznými edémy.

Distribuce

Kandesartan-cilexetil:

Kandesartan je silně vázán na plazmatické bílkoviny (z více než 99 %). Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid se asi ze 60 % váže na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 0,8 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Kandesartan-cilexetil:

Kandesartan je eliminován převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře je metabolizován v játrech (CYP2C9). Dostupné interakční studie neukazují žádný vliv na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů se neočekává interakce *in vivo* s léčivými, jejichž metabolismus je zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Terminální poločas eliminace kandesartanu ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Po podání kandesartan-cilexetilu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se poločas kandesartanu nemění (přibližně 9 hodin). Po opakovaných dávkách kombinace nedochází ve srovnání s monoterapií k dodatečné akumulaci kandesartanu.

Celková plasmatická clearance kandesartanu je asi 0,37 ml/min/kg, renální clearance je asi 0,19 ml/min/kg. Na renální eliminaci kandesartanu se podílí jak glomerulární filtrace, tak aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C -kandesartan-cilexetilu je přibližně 26 % dávky vyloučeno močí ve formě kandesartanu a 7 % ve formě neaktivních metabolitů, zatímco asi 56 % dávky je vyloučeno stolicí ve formě kandesartanu a 10 % ve formě neaktivních metabolitů.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid není metabolizován a je téměř úplně vyloučen v nezměněné formě glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Terminální poločas eliminace hydrochlorothiazidu ($t_{1/2}$) je přibližně 8 hodin. V průběhu 48 hodin se eliminuje močí přibližně 70 % podané dávky.

Po podání hydrochlorothiazidu v kombinaci s kandesartan-cilexetilem se poločas hydrochlorothiazidu nemění (přibližně 8 hodin). Po opakovaných dávkách kombinace nedochází ve srovnání s monoterapií k dodatečné akumulaci hydrochlorothiazidu.

Linearita/nelinearita

Kandesartan-cilexetil:

Sérové koncentrace kandesartanu se zvyšují lineárně se zvyšujícími se dávkami v rozmezí terapeutických dávek.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Kandesartan-cilexetil:

Pohlaví

Ve farmakokinetice kandesartanu nebyly pozorovány žádné rozdíly související s pohlavím.

Starší osoby

U starších osob (nad 65 let věku) se ve srovnání s mladými subjekty zvyšují hodnoty $C_{\max}$ a AUC o 50 %, resp. 80 %. Odpověď krevního tlaku a výskyt nežádoucích účinků jsou však po podání dávky přípravku Casaro HCT u mladých i starších pacientů podobné (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se při opakovaném podání zvyšují hodnoty $C_{\max}$ a AUC přibližně o 50 %, resp. 70 %, nicméně $t_{1/2}$ v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin změněn nebyl. Odpovídající změny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly

přibližně 50 %, resp. 110 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byl terminální $t_{1/2}$ kandesartanu přibližně dvakrát delší. Farmakokinetika kandesartanu u hemodialyzovaných pacientů byla podobná jako u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Ve dvou studiích, které zahrnovaly pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater, bylo pozorováno zvýšení AUC kandesartanu přibližně o 20 % v jedné studii a o 80 % ve druhé studii (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti.

Hydrochlorothiazid:

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je terminální $t_{1/2}$ hydrochlorothiazidu prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U této kombinace nebyly v porovnání s každou ze složek zjištěny žádné kvalitativní nové nálezy ohledně toxicity. V předklinických bezpečnostních studiích vykazoval kandesartan samotný ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myší, potkanů, psů a opic. Kandesartan působil redukcí parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan vyvolal účinky na ledviny (jako např. regenerace, dilatace tubulů, basofilní tubuly, zvýšení plasmatických koncentrací močoviny a kreatininu), které mohou být sekundární k hypotenznímu účinku, vedoucí k pozměnění renální perfuze. Přidání hydrochlorothiazidu zvyšuje nefrotoxicitu kandesartanu. Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny byly považovány za důsledek farmakologického účinku kandesartanu a mají jen malý klinický význam.

U kandesartanu byla v pokročilých stádiích těhotenství byla pozorována fetotoxicita. Přidání hydrochlorothiazidu signifikantně neovlivnilo výsledky fetálních vývojových studií na potkanech, myších nebo králících (viz bod 4.6).

Kandesartan i hydrochlorothiazid vykazují ve velmi vysokých koncentracích/dávkách genotoxickou aktivitu. Údaje z *in vitro* a *in vivo* genotoxických testů naznačují, že je nepravděpodobné, že by kandesartan a hydrochlorothiazid za klinických podmínek vykazovaly mutagenní nebo klastogenní aktivitu.

U kandesartanu nebyla prokázána kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Hypromelóza 2910

Kalcium-stearát

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Hyprolosa

Dihydrát dinatrium edetátu

Mikrokryсталická celulóza, sušená

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Kalcium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)
Hydroxypropylcelulóza
Dihydrát dinatrium edetátu
Vápenatá sůl karmelózy
Ethylcelulóza
Mikrokrystalická celulóza, sušená

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr nebo PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 and 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Casaro HCT 16 mg/12,5 mg: 58/070/21-C

Casaro HCT 32 mg/12,5 mg: 58/071/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 6. 2023