

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Carzap HCT 16 mg/12,5 mg

tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 103,83 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle bikonvexné biele až takmer biele tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným CH/16 na tej istej strane, priemer približne 8 mm. Tableta sa môže deliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Carzap HCT je indikovaný na:

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Carzapu HCT je jedna tableta raz denne.

Odporúča sa vytitrovať dávku jednotlivých zložiek (kandesartan cilexetilu a hydrochlórtiazidu).

V klinicky vhodných prípadoch sa môže zväziť priama zmena z monoterapie na podávanie Carzapu HCT. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartan cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlórtiazidom. Carzap HCT sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartan cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom alebo Carzapom HCT v nižších dávkach.

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

(Pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

### *Deplécia 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy tela, Body Surface Area (BSA)) sa odporúča pred liečbou Carzapom HCT vytitrovať dávku.

Carzap HCT je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (pozri časť 4.3).

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernym až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene sa odporúča vytitrovať dávku.

Carzap HCT je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo s cholestázou (pozri časť 4.3).

### Pediatrická populácia

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

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Carzap HCT sa môže užívať nezávisle od príjmu potravy.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

Nie sú žiadne klinicky významné interakcie medzi hydrochlórtiazidom a potravou.

## **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).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Ťažká porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Refraktérna hypokaliémia a hyperkalcémia.
- Dna.
- Súbežné používanie Carzapu HCT s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu 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, u vnímavých pacientov, liečených Carzapom HCT, sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek (pozri časť 4.3).

#### Transplantácia obličiek

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

#### Stenóza renálnej artérie

Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRAs), môžu zvyšovať hladinu urey v krvi a kreatinínu v sére pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo u pacientov so stenózou artérie zásobujúcej jednu funkčnú 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 Carzap HCT odporúča podávať až po úprave tohto stavu.

#### Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených s AIIRAs sa môže počas anestézie a chirurgického zákroku vyskytnúť hypotenzia na základe blokady renínového-angiotenzínového systému. 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 kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazidu 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

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 Carzapu HCT neodporúča.

#### Nerovnováha elektrolytov

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

Tiazidové diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu zapríčiniť prechodné mierne zvýšené koncentrácie vápnika v sére. Značná hyperkalciémia môže byť znakom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prítížnej žľazy sa má podávanie tiazidov vysadiť.

V závislosti od dávky, hydrochlórtiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom, čo môže mať za následok vznik hypokaliémie. Zdá sa, že tento účinok hydrochlórtiazidu je menej zjavný 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 s kandesartan cilexetilom môže spôsobiť hyperkaliémiu, hlavne u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo poruchou funkcie obličiek. Súbežné podávanie Carzapu HCT a ACE inhibítorov, aliskirénu, draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol známy aj 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 manifestovať latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov v sére sa dáva do súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami. V dávkach, ktoré obsahuje Carzap HCT, sa pozorovali iba minimálne účinky. Tiazidové diuretiká zvyšujú koncentráciu kyseliny močovej v sére, čo môže u vnímavých pacientov vyústiť do dny.

#### Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretík sa hlásili prípady fotosenzitívnej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú fotosenzitívne reakcie, 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 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 kožnej rakoviny. 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 tiež časť 4.8).

#### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny 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. K príznakom patrí akútny nástup zhoršenej zrakovosti alebo okulárnej bolesti a typicky sa objavuje v priebehu hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prestať užívať liek ihneď, ako je to možné. Ak zostáva vnútroočný tlak nekontrolovaný, je potrebné zvážiť okamžitú medicínsku alebo chirurgickú liečbu. Medzi rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze. (pozri časť 4.8).

### Všeobecné upozornenia

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyhávaním alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba s liekmi ovplyvňujúcimi tento systém vrátane AIIRAs 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 Carzapu HCT sa môže zvýšiť ďalšími antihypertenzívami.

### 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, Carzap HCT sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

### Gravidita

*Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRAs):*

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

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Preto 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**

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

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, penicilín G sodná soľ, deriváty kyseliny salicylovej, steroidy, ACTH).

Súbežné použitie Carzapu HCT a kálium šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. heparín sodný, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže zvyšovať koncentrácie draslíka. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

Diuretikami spôsobená hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšuje možnosť prípadného kardiotoxického účinku digitálisových glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Carzap HCT používa v kombinácii s takýmito 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, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Ďalšie (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, ketanserín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.)

Pri súbežnom podaní lítia s ACE inhibítormi alebo hydrochlórtiazidom sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita. Podobný účinok sa zaznamenal s 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 COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (>3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, 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 cholestyramínom.

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 upraviť dávky.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu.

Anticholinergné látky (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 s cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dna.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### *Gravidita*

##### *Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRA):*

Použitie AIIRA sa neodporúča v prvom trimestri 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 ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRA, môžu existovať podobné riziká pre túto skupinu liekov. Ak pokračovanie s terapiou AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť prevedené 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 vystavenie AIIRA terapii počas druhého a tretieho trimestra indukuje humánnu fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (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, pokiaľ ide o hypotenziu (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 spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltacka, poruchy elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Vzhľadom na riziko zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie sa hydrochlórtiazid nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie, bez priaznivého

vplyvu na priebeh ochorenia.

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

#### Dojčenie

##### *Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRA)*

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o použití kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, Carzap 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 Carzapu 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 s Carzapom HCT sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo pocit únavy.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V kontrolovaných klinických skúšaní s kandesartan cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol pri kombinácii kandesartan cilexetilu/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 z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh. V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce reakcie s kandesartan cilexetilom definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartan cilexetilom najmenej o 1 % vyšším ako u placeba.

Frekvencie výskytu použité v tabuľkách v rámci časti 4.8 sú: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
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	Závraty/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea
	Neznáme	Hnačka



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
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 vnímavých pacientov (pozri časť 4.4).

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie s monoterapiou hydrochlórtiazidom zvyčajne s dávkami 25 mg alebo vyššími.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, zníženie tvorby 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 neostré (rozmazané) videnie
	Neznáme	Akútna myopia, sekundárny 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 jedenia, podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha
	Zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových 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	Zriedkavé	Svalové spazmy

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
sústavy a spojivového tkaniva		
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 triglyceridov
	Zriedkavé	Zvýšenie koncentrácií dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu

#### 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 úvah je pravdepodobné, že hlavnými prejavmi predávkovania 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. Pozorovali sa symptómy ako závrat, hypotenzia, smäd, tachykardia, komorové poruchy rytmu, sedácia/poruchy vedomia, môžu vzniknúť aj svalové kŕče.

### Liečba

O liečbe predávkovania kandesartan cilexetilom/hydrochlórtiazidom nie je dostupná žiadna osobitná 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 dolnými končatinami zdvihnutými nad podložkou. 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 nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

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 pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) 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. 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 vody a solí a stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT<sub>1</sub>).

### Farmakodynamické účinky

Kandesartan cilexetilu je rýchlo sa konvertujúcim prekurzorom liečiva, kandesartanu, tento proces prebieha v dôsledku hydrolyzy esteru počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte. Kandesartan je AIIRA, selektívny voči AT<sub>1</sub> receptorom, na ktoré sa pevne viaže a z ktorých sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan nemá vplyv na ACE, alebo iné enzymatické systémy 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 AIIRAs vyvolávali kašeľ. V kontrolovaných klinických štúdiách, porovnávajúcich kandesartan cilexetilu s ACE inhibítormi, bola incidencia kašľa nižšia u pacientov užívajúcich kandesartan cilexetilu. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnych regulačných procesoch. Antagonizmus AT<sub>1</sub> receptora má za následok na dávke závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, ako aj koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II, a zníženie koncentrácie plazmatického aldosterónu.

### 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 štúdií, do ktorej bolo zaradených 4937 starších pacientov (vo veku 70-89 rokov; z toho 21 % 80 ročných a starších) s ľahkou 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 mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1000 „pacientorokov“ v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 „pacientorokov“ v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 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 skúšky 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 cilexetilu/hydrochlórtiazid spôsobuje na dávke 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 kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid začiatok antihypertenzného účinku vo všeobecnosti nastane v priebehu dvoch hodín. Pri nepretržitej liečbe sa maximálne zníženie tlaku krvi obyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržuje sa počas dlhodobej liečby. Terapia 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 zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdiu kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid 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 štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov, hlavne kašľa, nižší počas liečby kombináciou liečiv kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid ako počas liečby kombináciou ACE inhibítor/hydrochlórtiazid.

V dvoch klinických skúšaní (randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrované, s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1524 randomizovaných pacientov kombinácia kandesartan cilexetilu /hydrochlórtiazidu 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg mali za následok redukciiu krvného tlaku na 22/15 mmHg pre nižšiu dávku a na 21/14 mmHg pre vyššiu dávku a boli signifikantne účinnejšie než samotné zložky.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnou skupinou u 1975 randomizovaných pacientov neoptimálne kontrolovaných kandesartan cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 hydrochlórtiazidu za následok ďalšiu redukciiu krvného tlaku. Kombinácia kandesartan cilexetilu 32 mg/25 mg bola signifikantne účinnejšia než kombinácia 32 mg/12,5 mg, pričom priemerná redukcia krvného tlaku bola 16/10 mmHg pre dávku 32 mg/25 mg a 13/9 mmHg pre dávku 32 mg/12,5 mg.

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 diabetes 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie

bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Kandesartan cilexetilu/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 srdcovým zlyhávaním a u pacientov, ktorí prekonal infarkt myokardu.

#### *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 štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením 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).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia a distribúcia

#### *Kandesartan cilexetilu*

Kandesartan cilexetilu sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo 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 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 oboma pohlaviami. Potrava nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu v čase (AUC).

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

#### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s absolútnou hodnotou biologickej dostupnosti približne 70 %. Súčasné podanie jedla zvýši túto absorpciu približne o 15 %. Biologická dostupnosť môže byť znížená u pacientov so srdcovým zlyhávaním a s výraznými edémami.

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

### Biotransformácia a eliminácia

#### *Kandesartan cilexetilu*

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 lieku. Polčas eliminácie kandesartanu zostáva nezmenený (približne 9 h) po podaní kombinácie kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii kandesartanu pri opakovanom podaní.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota klírensu v obličkách je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami - glomerulárnou filtráciou aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní kandesartan cilexetilu značeného  $^{14}\text{C}$ , približne 26 % dávky sa vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa nachádza v stolici 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. Polčas eliminácie hydrochlórtiazidu ostáva nezmenený (približne 8 hodín) po podaní hydrochlórtiazidu v kombinácii s kandesartan cilexetilom. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii hydrochlórtiazidu pri opakovanom podaní.

#### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

##### *Kandesartan cilexetilu*

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 kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazidu však boli u mladých aj u starších pacientov podobné (pozri tiež časť 4.2).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, pri porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, sa pozorovali zvýšené hodnoty  $C_{\max}$  a AUC kandesartanu pri opakovanom podaní približne o 50 % a 70 %, pričom však terminálny polčas eliminácie kandesartanu ( $t_{1/2}$ ) zmenený nebol. Zmeny uvedených parametrov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli približne 50 % a 110 % pri AUC kandesartanu. Terminálny polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) kandesartanu bol u tejto skupiny pacientov približne zdvojnásobený. Farmakokinetika kandesartanu u pacientov liečených hemodialýzou bola podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

V dvoch štúdiách u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa pozoroval nárast priemernej AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdií a 80 % v druhej štúdií (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou 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 u jednotlivých komponentov. 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 zníženie 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 zosilňuje 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 zaznamenala 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/po podaní veľmi vysokých dávok genotoxickú aktivitu. Údaje z *in vitro* a *in vivo* genotoxických testov naznačujú, že je nepravdepodobné, aby kandesartan vykazoval mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu v podmienkach klinického užívania.

Karcinogenita kandesartanu nebola dokázaná.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hyprolóza (E 463)  
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)  
stearát horečnatý(E 572)  
trietylcitrát (E 1505)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/Alu blister  
Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k. s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0626/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. októbra 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023