

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

Casaro HCT, 32 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg:

Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 61,2 mg laktozy jednowodnej.

Casaro HCT, 32 mg + 12,5 mg:

Każda tabletka zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 112,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg:

Brzaskwiniowe do jasnopomarańczowych, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o ściętych brzegach (długość ok. 9,5 mm i szerokość ok. 4,5 mm) z linią podziału po obu stronach.

Casaro HCT, 32 mg + 12,5 mg:

Jasnożółte do żółtych, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o ściętych brzegach (długość ok. 11,0 mm i szerokość ok. 6,5 mm) z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Casaro HCT wskazany jest w:

- leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest optymalnie kontrolowane za pomocą monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu

Zalecana dawka produktu leczniczego Casaro HCT to jedna tabletka raz na dobę.

Zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych substancji wchodzących w skład produktu leczniczego (kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu). Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu leczniczego Casaro HCT. Należy dostosować dawkę kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany monoterapii hydrochlorotiazydem na podawanie produktu leczniczego Casaro HCT. Produkt leczniczy Casaro HCT może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii lub produktu leczniczego Casaro HCT w mniejszych dawkach.

Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu (należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min/1,73 m² pc.) zalecane jest dostosowanie dawki.

Stosowanie produktu leczniczego Casaro HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min/1,73 m² pc.) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu jest zalecane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt leczniczy Casaro HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Casaro HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Casaro HCT może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartartanu.

Brak klinicznie znaczących interakcji pomiędzy hydrochlorotiazydem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1, lub na pochodne sulfonamidu. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min/1,73 m² pc.).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Casaro HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze należy bardzo dokładnie monitorować.

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

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych środków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, zmiany czynności nerek można spodziewać się u podatnych pacjentów leczonych produktem leczniczym Casaro HCT (patrz sekcja 4.3).

Przeszczep nerki

Istnieją ograniczone dowody kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego Casaro HCT u pacjentów po przebytych przeszczepie nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II, mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu wystąpić może objawowe niedociśnienie, co opisywano w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Casaro HCT nie jest wskazane do momentu poprawy stanu pacjenta.

Znieczulenie i operacja

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych wystąpić może niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i wymagać podania dożylnego płynów i (lub) wazopresorów.

Niewydolność wątroby

Leki tiazydowe należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą niewydolnością wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Casaro HCT u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (obturacyjna kardiomiopatia przerostowa)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na produkty przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Casaro HCT.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia i alkaloza hipochloremiczna).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym, nieznacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu z moczem w sposób zależny od dawki, co może skutkować wystąpieniem hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazydu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanu cyleksetylem. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nagłym zwiększeniem diurezy, z niedostatecznym doustnym przyjmowaniem elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie glikokortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, szczególnie jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Casaro HCT i inhibitorów ACE, aliskirenu, leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli lub innych produktów zwiększających stężenie potasu (np. heparyna sodowa, kotrimoksazol znanym również jako trimetoprym/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania leków tiazydowych może ujawnić się utajona cukrzyca. Stosowaniu tiazydowych leków moczopędnych towarzyszyło zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawki zawartej w produkcie leczniczym Casaro HCT obserwowano jedynie minimalny wpływ. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i u pacjentów wrażliwych mogą wywołać dnę moczaniową.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi nadwrażliwość na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc ekspozowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie

rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę.

Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz punkt 4.8).

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra zamkniętego kąta

Hydrochlorotiazyd, sulfonamid, może powodować idiosynkratyczną reakcję, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Casaro HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z współistniejącą chorobą nerek w tym zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami wpływającymi na ten układ, w tym antagonistami receptora angiotensyny AIIIRA, może spowodować nagłe niedociśnienie tętnicze, azotemię, skąpomocz lub, rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z takim wywiadem.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano zaostrzenie lub aktywację tocznia rumieniowego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Casaro HCT może być nasilone przez inne produkty przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u

pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Po stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II i, jeśli to konieczne, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Casaro HCT zawiera laktozę. Pacjenci rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania farmakokinetyczne dotyczyły warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradolu z lewonorgestrellem), glibenklamidu i nifedypiny. W badaniu tym nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd może się nasilać podczas stosowania innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych powodujących utratę potasu, preparatów przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny benzylowej, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Casaro HCT z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi preparatami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna sodowa) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyjają potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i preparatów przeciwartmicznych. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt leczniczy Casaro HCT stosowany jest z takimi preparatami oraz z następującymi produktami leczniczymi, mogącymi powodować wystąpienie *torsades des pointes*:

- Leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- Leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- Niektóre preparaty przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- Inne (np. beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazidu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Podobny skutek był obserwowany podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazidu z litem. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego (> 3 g/dobę) oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej

niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia skojarzonego należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo później.

NLPZ osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i cholestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny).

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy, na skutek zmniejszenia jego wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę produktu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać działanie hiperglikemizujące leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

Leki przeciwocholinergiczne (takie jak atropina i biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych, przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i zwolnienie opróżniania żołądka.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych przez nerki (np. cyklofosfamidu i metotreksatu), i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Jednoczesne spożycie alkoholu, zastosowanie barbituranów lub leków znieczulających może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki preparatów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w stopniu, który wykluczałby ich działanie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i zaburzeń o typie dny moczanowej.

Jednoczesne stosowanie baklofenu, amifostyny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków neuroleptycznych może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może powodować niedociśnienie tętnicze.

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym

ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentki planującej ciążę należy zastosować alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie produktami z grupy AIIRAs i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek oraz budowy czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały leki z grupy AIIRAs powinny być poddane ścisłej obserwacji, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu wiadomo, iż stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka takie działania, jak żółtaczka, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu obrzęków i nadciśnienia u kobiet w ciąży lub w stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i przepływu łożyskowego, bez korzystnego działania leczniczego.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w leczeniu nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży oprócz rzadkich przypadków, w których nie może być zastosowane inne leczenie.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Casaro HCT podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Casaro HCT, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkiej ilości do mleka kobiecego. Tiazydowe leki moczopędne stosowane w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Casaro HCT w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Casaro HCT.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu obserwowane działania niepożądane były łagodne i przemijające. Częstość odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem (2,3-3,3%) i w grupie placebo (2,7-4,3%).

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu, działania niepożądane były takie, jakie obserwowano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazydu.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu, obserwowane podczas badań klinicznych oraz po dopuszczeniu do obrotu. Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane na podstawie częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu, o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych stosowana w tabelach poniżej: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia i hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/ zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Poniższe działania niepożądane zgłaszano podczas monoterapii hydrochlorotiazydem, stosowanym zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia, anemia aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	Parestezje
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające zaburzenia widzenia
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyńiówkowy
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Anoreksja, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (żółtaczką z cholestazą wewnątrzwątrobową)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Toksyczna rozplywna martwica naskórka
	Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Glukozuria
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka

Obserwacje	Często	Podwyższenie stężenia cholesterolu i triglicerydów
	Rzadko	Podwyższenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny w surowicy

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych, można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu cyleksetylu będą objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W zgłoszonych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest szybka utrata płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować objawy takie jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie pragnienia, częstoskurcz, zaburzenia rytmu komór serca, sedacja/zaburzenia świadomości i kurcze mięśni.

Leczenie

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Casaro HCT. Proponuje się jednak następujące postępowanie.

Jeśli wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Należy oznaczyć i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartanu nie można usunąć poprzez hemodializę. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd usuwany jest za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne
kod ATC: C09DA06.

Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym hormonem wazoaktywnym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Ponadto pełni również istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu, w procesie hydrolizy estrów podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II działającym wybiórczo na receptory AT₁, silnie wiążącym się z receptorem. Dysocjacja z tego połączenia następuje wolno. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, ani inne układy enzymatyczne, na które działają inhibitory konwertazy angiotensyny. Ponieważ antagoniści receptora angiotensyny II nie wpływają na rozpad kinin, ani na metabolizm innych substancji, takich jak substancja P, jest mało prawdopodobne, że ich stosowanie będzie powodować występowanie suchego kaszlu. W kontrolowanych, porównawczych badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu i inhibitorów konwertazy angiotensyny, suchy kaszel występował rzadziej u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych, ani kanałów jonowych, które mają duże znaczenie w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory AT₁ powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8-16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku 80 lat lub starszych) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, przez okres średnio 3,7 lat (badanie Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi według potrzeb. W grupie otrzymującej kandesartan ciśnienie krwi zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania,

definiowanego, jako ciężkie działania sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta). W grupie otrzymującej kandesartan zaobserwowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89; 95% przedział ufności 0,75-1,06; $p=0,19$).

Hydrochlorotiazyd hamuje czynne wchłanianie zwrotne sodu (głównie w kanalikach dalszych nerek) oraz zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast zmniejsza się wchłanianie zwrotne wapnia. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu zewnątrzkomórkowego, zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie krwi. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Obszerne badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Casaro HCT powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększenia częstości pracy serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Casaro HCT, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje na ogół w ciągu 2 godzin. Podczas ciągłego stosowania, pełne obniżenie ciśnienia uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Produkt leczniczy Casaro HCT podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednostajne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między kolejnymi dawkami. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą produkt leczniczy Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze i zapewniał kontrolę ciśnienia u znacząco większej liczby pacjentów niż produkt złożony zawierający losartan z hydrochlorotiazydem 50 mg + 12,5 mg przyjmowany raz na dobę.

W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas stosowania produktu leczniczego Casaro HCT w porównaniu z produktami złożonymi zawierającymi inhibitory ACE z hydrochlorotiazydem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, prowadzonych równolegle) przeprowadzonych z udziałem odpowiednio 275 i 1524 randomizowanych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu w dawkach 32 mg + 12,5 mg i 32 mg + 25 mg skutkowało obniżeniem ciśnienia tętniczego o odpowiednio 22/15 mmHg i 21/14 mmHg i wykazało znaczącą większą skuteczność niż poszczególne substancje składowe stosowane pojedynczo.

W randomizowanym, podwójnie ślepym, równoległym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 1975 randomizowanych pacjentów niewystarczająco kontrolowanych przez stosowanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg lub 25 mg skutkowało wzmocnionym obniżeniem ciśnienia krwi. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu w dawce 32 mg + 25 mg wykazało znaczącą większą skuteczność niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg + 12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Skuteczność połączenia kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem jest podobna niezależnie od wieku i płci pacjenta.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z chorobą nerek/nefropatią, zmniejszoną wydolnością lewej komory/zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytych zawałach mięśnia sercowego.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z obydwoima.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo, a zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek) były częściej zgłaszane w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnych produktów leczniczych.

Wchłanianie

Kandesartan cyleksetylu:

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do substancji czynnej - kandesartanu. Całkowita biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci doustnego roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu po podaniu w postaci tabletki, w porównaniu z roztworem doustnym, wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności.

Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po 3-4 godzinach od przyjęcia tabletki. Pokarm nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Hydrochlorotiazyl:

Hydrochlorotiazyl jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożycie posiłku zwiększa wchłanianie o około 15%. Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznym obrzękiem.

Dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu:

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

Hydrochlorotiazyd:

Wiązanie hydrochlorotiazydu z białkami osocza wynosi około 60%. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 L/kg.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan cyleksetylu:

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (przez izoenzym CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 układu cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie kumuluje się po wielokrotnym dawkowaniu.

Okres półtrwania kandesartanu (około 9 godzin) pozostaje niezmieniony po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem. Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do kandesartanu stosowanego w monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 mL/min/kg mc., a klirens nerkowy około 0,19 mL/min/kg mc. Wydalanie nerkowe kandesartanu zachodzi zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki wydalone jest w moczu w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, podczas gdy w kale około 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i jest wydalany prawie w całości w niezmienionej postaci na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydalone jest z moczem w ciągu 48 godzin.

Okres półtrwania hydrochlorotiazydu (około 8 godzin) pozostaje niezmieniony podczas stosowania w skojarzeniu z kandesartanu cyleksetylem. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazydu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z hydrochlorotiazydem stosowanym w monoterapii.

Liniowość lub nieliniowość

Kandesartan cyleksetylu:

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetylu:

Płeć

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu związanych z płcią.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu do pacjentów młodszych. Działanie przeciwnadciśnieniowe i częstość działań niepożądanych są podobne po podaniu takiej samej dawki produktu leczniczego Casaro HCT pacjentom młodym i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, wartości C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększyły się po wielokrotnym podaniu dawek, odpowiednio o około 50% i 70% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) pozostał niezmienny. Analogiczne zmiany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Końcowy okres półtrwania kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby obserwowano wzrost średniego AUC kandesartanu o 20% w jednym i o 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Hydrochlorotiazyd:

Zaburzenia czynności nerek

Końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ hydrochlorotiazydu jest dłuższy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono nowych działań toksycznych produktu złożonego, różniących się jakościowo od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, wykazano wpływ kandesartanu na nerki i liczbę czerwonych krwinek przy podawaniu dużych dawek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu). Oddziaływanie kandesartanu na nerki (np. zwyrodnienie, poszerzenie kanalików nerkowych, obecność bazofili w kanalikach nerkowych oraz zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym prowadzącym do zmian w perfuzji nerek. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem wzmacnia nefrotoksyczność kandesartanu. Ponadto, kandesartan powodował rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znaczenie kliniczne jest niewielkie.

Działanie toksyczne kandesartanu obserwowano w późnej ciąży. Dodanie hydrochlorotiazydu nie miało istotnego wpływu na wyniki badań rozwoju płodu na szczurach, myszach lub królikach (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne przy dużych stężeniach (dawkach). Dane z badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* wykazują, że kandesartan i hydrochlorotiazyd nie będą przypuszczalnie miały działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg:

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

Casaro HCT, 32 mg + 12,5 mg:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Wapnia stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Karmeloza wapniowa
Etyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna, suszona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Casaro HCT, 16 mg + 12,5 mg - pozwolenie nr: 27492

Casaro HCT, 32 mg + 12,5 mg - pozwolenie nr: 27493

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-11-23

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2023-06-01