

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Candesartan HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg  
Candesartan HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Candesartanu HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 117,30 mg monohydrátu laktózy.

Každá tableta Candesartanu HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 109,30 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Candesartan HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a s vytlačeným CH8 na tej istej strane.

Candesartan HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg tablety sú biele bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a s vytlačeným CH16 na tej istej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehltnutie a neslúži sa rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Candesartan HCT ratiopharm je indikovaný na:  
liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, u ktorých monoterapia kandesartanom cilexetilom alebo hydrochlórtiazidom nie je dostatočná.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčené dávkovanie Candesartanu HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg alebo Candesartanu HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg je jedenkrát denne.

Odporúča sa vytitrovať dávku jednotlivých zložiek (kandesartanu cilexetilu a hydrochlórtiazidu). V klinicky vhodných prípadoch sa môže zväziť aj priama zmena z monoterapie na Candesartanu HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg alebo Candesartanu HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlórtiazidom. Candesartan HCT ratiopharm sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartanom cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom alebo Candesartanom HCT ratiopharm v nižších dávkach.

Maximálny antihypertenzný účinok sa spravidla dosiahne v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### ***Starší pacienti***

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 (u týchto pacientov sa môže zväziť úvodná dávka 4 mg kandesartan cilexetilu).

##### ***Porucha funkcie obličiek***

Pri liečbe tejto populácie pacientov sa pred tiazidovými diuretikami uprednostňujú kľúčkové diuretiká. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy tela, Body Surface Area (BSA)) sa odporúča pred liečbou Candesartanom HCT ratiopharm vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu (odporúčaná počiatočná dávka kandesartanu cilexetilu u týchto pacientov je 4 mg).

Candesartan HCT ratiopharm 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 miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča pred liečbou Candesartanom HCT ratiopharm titrácia dávky kandesartanu cilexetilu (odporúčaná počiatočná dávka kandesartanu cilexetilu u týchto pacientov sú 4 mg).

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

##### ***Pediatrická populácia***

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

#### Spôsob podávania

Perorálne.

Candesartan HCT ratiopharm sa môže užívať nezávisle od príjmu potravy.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

Nie sú nijaké klinicky významné interakcie medzi hydrochlórtiazidom a potravou.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty sulfónamidových liečiv alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 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 Candesartanu HCT ratiopharm s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Porucha funkcie obličiek / transplantácia obličky*

V tejto populácii pacientov sa pred tiazidovými diuretikami uprednostňujú kľúčkové diuretiká. Ak sa Candesartan HCT ratiopharm podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa vykonávať pravidelnú kontrolu hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej.

S podávaním Candesartanu HCT ratiopharm pacientom po nedávnej transplantácii obličky zatiaľ nie sú žiadne skúsenosti.

##### *Stenóza renálnej artérie*

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

##### *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. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť príjem liekov. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzatvoreným uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfónamid alebo penicilín.

##### *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 znižuje funkciu 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 má 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.

##### *Deplécia intravaskulárneho objemu*

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou sodíka sa môže objaviť symptomatická hypotenzia, tak ako je to popísané pri iných liekoch ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón. Z tohto dôvodu sa Candesartan HCT ratiopharm odporúča podávať až po upravení tohto stavu.

##### *Anestézia a chirurgický zákrok*

U pacientov liečených s AIIRAs sa môže počas anestézie a chirurgického zákroku vyskytnúť hypotenzia na základe blokády renínového-angiotenzínového systému. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže ísť o závažnú hypotenziu, ktorá si môže vyžadovať intravenózne podanie tekutín a/alebo vazopresorov.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progredujúcim ochorením pečene sa majú tiazidy podávať s opatnosťou, pretože už mierna zmena rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať

hepatálnu kómu. S podávaním Candesartanu HCT ratiopharm pacientom s poruchou pečenečných funkcií nie sú žiadne klinické skúsenosti.

#### *Aortálna a mitrálna stenóza (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)*

Podobne ako pri použití iných látok s vazodilatačným účinkom, osobitná opatnosť je potrebná u pacientov s hemodynamicky závažnou aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

#### *Primárny hyperaldosteronizmus*

U pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom sa všeobecne s podávaním antihypertenzív pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón nedosahujú pozitívne výsledky. Preto sa podávanie Candesartanu HCT ratiopharm u tejto populácie neodporúča.

#### *Nerovnováha elektrolytov*

V primeraných intervaloch sa majú stanovovať hladiny elektrolytov v sére. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (hyperkalcémiu, hypokaliémiu, hyponatriémiu, hypomagneziémiu a hypochloremickú alkalózu).

Tiazidové diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu zapríčiniť mierne prechodné zvýšené koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémiá môže byť príznakom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prítstnej žľazy sa má podávanie tiazidov vysadiť.

V závislosti na dávke hydrochlórtiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom, čo môže mať za následok vznik hypokaliémie. Zdá sa, že tento účinok hydrochlórtiazidu je menej zjavný v kombinácii s kandesartanom cilexetilom. Riziko hypokaliémie sa môže zvýšiť u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s brisknou diurézou, u pacientov s inadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí sa súbežne liečia kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH).

Liečba kandesartanom cilexetilom môže spôsobiť hyperkaliémiu hlavne u pacientov so srdcovým zlyhaním a/alebo poškodením obličiek. Súbežné podávanie Candesartanu HCT ratiopharm a draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Sledovanie draslíka sa má vykonávať podľa potreby.

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

#### *Metabolické a endokrinné účinky*

Liečba tiazidovými diuretikami môže narušiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetických liečiv, vrátane inzulínu. Počas liečby tiazidovými liekmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. S liečbou tiazidovými diuretikami sa dáva do súvislosti zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov. V dávkach, ktoré obsahuje Candesartan HCT ratiopharm, sa pozorovali iba minimálne účinky. Tiazidové diuretiká zvyšujú koncentráciu kyseliny močovej v sére, čo môže u vnímavých pacientov vyústiť do dny.

#### *Fotosenzitivita*

S tiazidovými diuretikami boli zaznamenané prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby objaví fotosenzitívna reakcia, liečba sa odporúča prerušiť. Ak je nevyhnutné znovu podať liečbu, odporúča sa chrániť miesta vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

#### *Všeobecné*

U pacientov, ktorých cievny tonus a obličkové funkcie sú závislé prevažne od systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo so základným obličkovým ochorením, zahrňujúcim stenózu renálnej artérie), podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém, vrátane AIIAs, bolo spojené s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou,

alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek. Ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie tlaku krvi u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s aterosklerotickým cerebrovaskulárnym ochorením môže vyústiť do infarktu myokardu alebo náhlej cievnej mozgovej príhody.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo aj bez nej, avšak sú pravdepodobnejšie u pacientov s touto anamnézou. V súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami sa zaznamenalo zhoršenie alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus.

Antihypertenzný účinok Candesartanu HCT ratiopharm sa môže zvýšiť ďalšími antihypertenzívami.

#### *Gravidita*

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).

#### *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).

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

#### *Pomocné látky*

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

Tento liek obsahuje laktózu ako pomocnú látku a pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **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 podávanie Candesartanu HCT ratiopharm a kálium šetriacich diuretik, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/ sulfametoxazol), môže zvyšovať koncentrácie draslíka. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

Hypokaliémia a hypomagneziémia spôsobená diuretikami zvyšuje možnosť prípadného kardiotoxického účinku digitálistových glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Candesartan HCT ratiopharm 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, pimoqid, 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 AIIRAs. Použitie kandesartanu a hydrochlórtiazidu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivo sledovať koncentrácie lítia v sére.

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

Ako u ACE inhibítorov, súbežné užívanie AIIRAs 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 sa znižuje pri súbežnom podávaní nesteroidných protizápalových liekov NSAIDs.

Kolestipol alebo cholestyramín znižujú absorpciu hydrochlórtiazidu.

Hydrochlórtiazid môže potenciovat' účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií (napr. tubokurarínu).

Tiazidové diuretiká môžu zvyšovať hladinu vápnika v krvnom sére v dôsledku jeho zníženej exkrécie. Ak je zároveň potrebné predpísať aj doplnky vápnika alebo vitamín D, hladina vápnika v sére sa musí monitorovať a podľa nej upraviť dávky.

Tiazidy môžu potenciovat' hyperglykemický 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 potenciovat' ich myelosupresívny účinok.

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

Liečba tiazidovými diuretikami môže zhoršovať toleranciu glukózy. 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 artérií na vazopresorické amíny (napr. adrenalín), avšak nie natoľko, aby sa ich účinok na zvýšenie krvného tlaku 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 (AIIRAs):*

Použitie AIIRAs sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli jednoznačné, avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Hoci neexistujú kontrolované epidemiologické údaje o riziku s inhibítormi receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môže existovať podobné riziko. Pokiaľ sa liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II nepokladá za nevyhnutnú, pacientky, ktoré plánujúce otehotnieť sa majú previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu so známym bezpečnostným profilom pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II okamžite ukončiť a podľa potreby sa má začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II v druhom a treťom trimestri spôsobuje ľudskú fetotoxicitu (pokles obličkových funkcií, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a toxicitu u novorodenca (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii antagonistom receptorov angiotenzínu II od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrasonografická kontrola obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali antagonistov receptorov angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Hydrochlórtiazid:*

Počas gravidity existujú s hydrochlórtiazidom len limitované skúsenosti, hlavne počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nepostačujúce.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu jeho použitie v druhom a treťom trimestri môže obmedzovať feto-placentárnu perfúziu a môže u fétu a novorodenca vyvolať účinky ako sú napríklad ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pre gestačné edémy, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia plazmatického objemu a placentárnej hypoperfúzie, a to bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu gravidných žien okrem zriedkavých prípadov, kde sa nedá použiť iná liečba.

#### *Dojčenie*

##### *Antagonisty receptorov angiotenzínu II*

Keďže nie sú žiadne informácie týkajúce sa užívania Candesartanu HCT ratiopharm počas dojčenia, užívanie Candesartanu HCT ratiopharm sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to hlavne počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dojčaťa.

##### *Hydrochlórtiazid:*

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach vyvolávajú výraznú diurézu a môžu inhibovať tvorbu mlieka. Užívanie Candesartanu HCT ratiopharm počas sa dojčenia neodporúča.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení motorových vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby Candesartanom HCT ratiopharm hypertenzie sa môže príležitostne dostaviť závrat alebo pocity únavy.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V kontrolovaných klinických skúškach s kandesartanom cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol pri kandesartane cilexetile/hydrochlórtiazide (2,3-3,3%) podobný ako pri placebe (2,7-4,3%).

Nežiaduce účinky získané z klinických štúdií s kandesartanom cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli limitované na tie, ktoré boli predtým hlásené pri samotnom kandesartane 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 kandesartanom cilexetilom definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartanom 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty/vertigo, bolesť hlavy



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, poruchy funkcie pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie obličiek, vrátane zlyhania obličiek u 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 krátkozrakosť, 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	Žltáčka (intrahepatálna cholestatická

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
		forma)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, žihľavka, fotosenzitívne reakcie
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, kožné reakcie podobné lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus
	Neznáme	Systémový lupus erythematosus Kožný lupus erythematosus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Glykozúria
	Zriedkavé	Renálna dysfunkcia, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Slabosť
	Zriedkavé	Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie hladín cholesterolu a 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 účinkov lieku sa dá usudzovať, že hlavnými prejavmi predávkovania môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V individuálnych hláseniach o predávkovaní (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie pacienta bez ťažkostí.

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

### *Liečba*

O liečbe predávkovania Candesartanom HCT ratiopharm nie sú dostupné žiadne osobitné informácie. V prípade predávkovania sa však odporúčajú nasledujúce opatrenia:

Ak je to vhodné, môže sa zväžiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka.

V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne prejavy. Pacienta je treba uložiť do ležiacej polohy so zdvihnutými dolnými končatinami. Ak to nepostačuje, je nutné infúziou doplniť objem plazmy izotonickým fyziologickým roztokom. Podľa

potreby sa majú skontrolovať, prípadne aj upraviť hladiny sérových elektrolytov a hodnoty acidobázickej rovnováhy. Keď sa uvedenými opatreniami hypotenziu nepodarí zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

Kandesartan sa z cirkulácie nedá odstrániť hemodialýzou. Nie je známe, do akej miery sa dá hydrochlórtiazid odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká

ATC kód: C09DA06

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie, srdcového zlyhania a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má dôležitý význam aj v patogenéze hypertrofie a poškodenia koncových orgánov. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí, stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované prostredníctvom receptora typu I (AT<sub>1</sub>).

Kandesartan cilexetil je prekursorom lieku, vhodným na perorálne použitie. Počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo konvertuje na aktívnu látku kandesartan v dôsledku hydrolyzy esteru. Kandesartan je antagonist receptoru pre angiotenzín II. Vykazuje vysokú selektivitu voči AT<sub>1</sub> receptoru, na ktorý sa viaže pevne, a z ktorého sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a degraduje bradykinín. Kandesartan nevykazuje žiadny účinok na ACE, ani na potenciáciu bradykinínu či substance P. V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa porovnával kandesartan s ACE inhibítormi, bol výskyt kašľa nižší u pacientov, ktorí dostávali kandesartan cilexetil. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny ani iónové kanály, ktoré sú dôležité v regulačných procesoch kardiovaskulárneho systému. Výsledkom antagonistického pôsobenia na AT<sub>1</sub> receptory angiotenzínu II je zvýšenie plazmatickej aktivity renínu, koncentrácie angiotenzínu I a II závislé na dávke, a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

Účinky kandesartanu cilexetilu, podávaného raz denne v dávke 8–16 mg (priemerná dávka 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu boli hodnotené v randomizovanej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 4 937 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 sa pozorovalo zníženie krvného tlaku zo 166/90 na 145/80 mmHg a v kontrolnej skupine nastalo zníženie tlaku zo 167/90 na 149/82 mmHg. Pri primárnom výsledku – výskute závažných kardiovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna mortalita, ischemická mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1 000 „pacientorokov“ v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan v porovnaní s 30 prípadmi na 1 000 „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 cilexetil/hydrochlórtiazid spôsobuje na dávke závislé a dlhotrvajúce zníženie arteriálneho krvného tlaku bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Po vysadení liečby sa nezistil žiadny náznak závažnej alebo vystupňovanej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani „rebound“ fenomén. Po podaní jednorazovej dávky kandesartan cilexetil/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 cilexetil/hydrochlórtiazid pri dávkovaní raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie tlaku krvi počas 24-hodín s malou zmenou pomeru minimum/maximum počas dávkovacieho intervalu. V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických skúškach kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid 16mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartan/hydrochlórtiazid 50 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne.

V dvojito zaslepených, randomizovaných klinických skúškach bol výskyt nežiaducich účinkov, hlavne kašľa, nižší počas liečby kombináciou liečiv kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid ako počas liečby kombináciou ACE inhibítora/hydrochlórtiazid.

V dvoch klinických skúškach (randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1524 randomizovaných pacientov kombinácia kandesartanu cilexetilu /hydrochlórtiazidu 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg mali za následok redukciu 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 kandesartanom cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 hydrochlórtiazidu za následok ďalšiu redukciu krvného tlaku. Kombinácia kandesartanu 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.

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

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazidu u pacientov s renálnym ochorením/nefropatiou, zníženou funkciou ľavej komory/kongestívnym srdcovým zlyhaním a u pacientov, ktorí prekonalí infarkt myokardu.

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

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 inhibítorm ACE alebo blokátorm 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 s aliskirenom bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirenom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### *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 kandesartanu cilexetilu a hydrochlórtiazidu nemá klinicky signifikantný účinok na farmakokinetiku oboch liekov.

### ***Absorpcia a distribúcia***

#### *Kandesartan cilexetil*

Po perorálnom podaní sa kandesartan cilexetil konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po perorálnom podaní roztoku kandesartan cilexetilu je približne 40%. Relatívna biologická dostupnosť liekovej formy tablety v porovnaní s tým istým perorálne podaným roztokom je približne 34%, s veľmi malým rozptylom. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 14%. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) sa dosiahne o 3-4 hodiny po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu sa zvyšujú lineárne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi oboma pohlaviami. AUC (plocha pod krivkou časovej závislosti koncentrácie kandesartanu v sére) nie je ovplyvnená príjmom potravy.

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

#### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a má absolútnu hodnotu biologickej dostupnosti približne 70%. Súbežné podanie jedla zvýši túto absorpciu približne o 15%. Biologická dostupnosť sa môže znížiť u pacientov so srdcovým zlyhávaním a s výraznými edémami.

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

### ***Metabolizmus a eliminácia***

#### *Kandesartan cilexetil*

Kandesartan sa prevažne vylučuje v nezmenenej forme močom a žľou, a iba v menšom rozsahu sa eliminuje prostredníctvom pečenevého metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú žiadny

účinnosť na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov z *in vitro* štúdií sa *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 cytochrómu P450, neočakávajú žiadne interakcie. Terminálny polčas eliminácie kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Polčas eliminácie kandesartanu zostáva nezmenený (približne 9h) po podaní kombinácie kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid. Malý, klinicky nevýznamný nárast AUC (15–18 %) a  $C_{max}$  (23–24%) kandesartanu nastáva po podaní kandesartanu s hydrochlórtiazidom. Táto informácia nemá klinický význam. Pred prechodom na liečbu Candesartanom HCT ratiopharm sa odporúča titrácia jednotlivých zložiek (pozri časť 4.2.). Pri opakovanom podaní v porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii kandesartanu.

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  $^{14}C$ , približne 26% podanej dávky sa vylúči močom ako kandesartan, 7% ako inaktívny metabolit, pričom približne 56% dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10% ako inaktívny metabolit.

#### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou takmer úplne ako nezmenená látka. Terminálny polčas hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín. Približne 70% dávky podanej perorálne sa vylúči močom v priebehu 48 hodín. Polčas eliminácie hydrochlórtiazidu po podaní hydrochlórtiazidu v kombinácii s kandesartan cilexetilom ostáva nezmenený (približne 8 hodín). V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii hydrochlórtiazidu pri opakovanom podaní.

### **Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov**

#### *Kandesartan cilexetil*

U starších osôb (nad 65 rokov) sú hodnoty  $C_{max}$  a AUC kandesartanu zvýšené približne o 50%, resp. 80% v porovnaní s mladšími jedincami. Avšak, odpoveď tlaku krvi a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky Candesartanu ratiopharm mladým a starším jednotlivcom sú podobné (pozri časť 4.2).

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, u pacientov s miernym až stredným stupňom poruchy funkcie obličiek sa po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty  $C_{max}$  a AUC kandesartanu o približne 50% a 70% v uvedenom poradí; avšak  $t_{1/2}$  nebol zmenený. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o približne 50% a 110% v uvedenom poradí. Terminálny  $t_{1/2}$  bol u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek približne dvojnásobný. AUC kandesartanu u pacientov, ktorí sa podrobujú hemodialýze, je podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

V dvoch štúdiách u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval nárast priemernej AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (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**

Neboli zaznamenané žiadne kvalitatívne nové toxikologické nálezy pri kombinácii liečiv v porovnaní s nálezmi, ktoré sa pozorovali u jednotlivých komponentov. V predklinických bezpečnostných štúdiách vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval redukcii parametrov červeného krvného obrazu (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu). Účinky na obličky (regenerácia, dilatácia a bazofília tubulov; zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané

kandesartanom môžu byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej k alterácii renálnej perfúzie. Pridanie hydrochlórtiazidu potencieje nefrotoxickú aktivitu kandesartanu. Navyše, kandesartan vyvoláva hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu a majú len malý klinický význam.

V neskorších štádiách tehotenstva bola po podaní kandesartanu zaznamenaná fetotoxicita. Pridanie hydrochlórtiazidu neovplyvnilo významne výsledky fetálnych vývojových štúdií na potkanoch, myšiach alebo králikoch (pozri časť 4.6).

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

Neexistuje žiaden dôkaz o karcinogenicite kandesartanu a hydrochlórtiazidu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hydroxypropylcelulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
trietyléster kyseliny citrónovej

### **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 balení: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabliet.

Duma Twist-off HDPE fľaška s PP uzáverom  
Veľkosť balenia: 100 tabliet

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm,  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Candesartan HCT ratiopharm 8 mg/12,5 mg: 58/0065/11-S

Candesartan HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg: 58/0066/11-S

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

Dátum prvej registrácie: 9. február 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. jún 2017

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

03/2022