

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Candesartan HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg
Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta Candesartanu HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg obsahuje 8 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Jedna tableta Candesartanu HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg obsahuje 16 mg kandesartanu cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Candesartan HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg sú biele až takmer biele oválne, bikonvexné (~9,5 x 4,5 mm) neobalené tablety, s deliacou ryhou na jednej strane.

Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg sú oválne, bikonvexné (~ 9,5 x 4,5 mm) neobalené tablety broskyňovej farby, s deliacou ryhou na jednej strane.

Tabletu možno rozdeliť na dve rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Candesartan HCT Swyssi je indikovaný na:

- liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný monoterapiou kandesartanom cilexetilu alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Candesartanu HTC Swyssi je jedna tableta raz denne.

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

V klinicky vhodných prípadoch sa môže zväziť priama zmena z monoterapie na podávanie Candesartanu HTC Swyssi. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlórtiazidom. Candesartan HTC Swyssi sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartanom cilexetilu alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom alebo Candesartanom HTC Swyssi v nižších dávkach. (Pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, akými sú pacienti s možným znížením cirkulujúceho objemu, sa odporúča titrácia dávky kandesartanu cilexetilu (je potrebné zväžiť u týchto pacientov začiatočnú dávku kandesartanu cilexetilu 4 mg).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U týchto pacientov sa pred tiazidovými diuretikami uprednostňujú slučkové diuretiká. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min/1,73 m² plochy tela, Body Surface Area (BSA)) sa odporúča pred liečbou Candesartanom HTC Swyssi vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu (odporúčaná počiatočná dávka kandesartanu cilexetilu u týchto pacientov je 4 mg).

Candesartan HTC Swyssi je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením pečene sa odporúča pred liečbou Candesartanom HTC Swyssi vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu (odporúčaná počiatočná dávka kandesartanu cilexetilu u týchto pacientov je 4 mg).

Candesartan HTC Swyssi je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením pečene a/alebo s cholestázou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Perorálne.

Candesartan HTC Swyssi sa môže užívať nezávisle od príjmu jedla.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

Nie sú žiadne klinicky významné interakcie medzi hydrochlórtiazidom a jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na deriváty sulfónamidových liečiv. Hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6).
- Ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Ťažké poškodenie pečene a/alebo cholestáza.
- Refraktérna hypokaliémia a hyperkalcémia.
- Dna.

Súbežné používanie Candesartanu HTC Swyssi s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek/transplantácia obličky

U týchto pacientov sa pred tiazidovými diuretikami uprednostňujú slučkové diuretiká. Keď sa Candesartan HTC Swyssi podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa vykonávať pravidelnú kontrolu hladiny draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. S podávaním Candesartanu HTC Swyssi pacientom po nedávno vykonanej transplantácii obličky nie sú zatiaľ žiadne skúsenosti.

Stenóza renálnej artérie

Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRAs), môžu zvyšovať hladinu urey v krvi a kreatinínu v sére pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo u pacientov so stenózou artérie zasobujúcej jednu funkčnú obličku.

Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov so znížením intravaskulárneho objemu a/alebo sodíkovou depléciou môže dôjsť k vzniku symptomatickej hypotenzie, podobne ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renínový-angiotenzínový-aldosterónový systém. Z uvedeného dôvodu sa Candesartan HTC Swyssi odporúča podávať až po úprave tohto stavu.

Anestézia a chirurgický zákrok

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

Porucha funkcie pečene

Tiazidy sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progredujúcimi pečennými ochoreniami, pretože už mierna zmena rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať hepatálnu kómu. Nie je dostatok klinických skúseností s podávaním Candesartanu HTC Swyssi pacientom s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

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

Primárny hyperaldosteronizmus

U pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom sa všeobecne nedosahujú pozitívne výsledky pri podávaní antihypertenzív pôsobiacich prostredníctvom inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Preto sa u týchto pacientov podávanie Candesartanu HTC Swyssi neodporúča.

Nerovnováha elektrolytov

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

Tiazidové diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu zapríčiniť prechodné mierne zvýšené koncentrácie vápnika v sére. Značná hyperkalciémia môže byť znakom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prítstítnej 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 cilexetilu. Riziko hypokaliémie môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s rýchlou diurézou, u pacientov s inadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí sú súbežne liečení kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH).

Liečba s kandesartanom cilexetilu môže spôsobiť hyperkaliémiu, hlavne u pacientov so srdcovým zlyhaním a/alebo poškodením obličiek. Súbežné podávanie Candesartanu HTC Swyssi a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. sodná soľ heparínu), môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Sledovanie draslíka sa má vykonávať podľa potreby.

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE pri srdcovom zlyhávaní

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Candesartanu HTC Swyssi v kombinácii s inhibítorom ACE. Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu mineralokortikoidových receptorov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú použiť pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidovými diuretikami môže znížiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávky antidiabetických liekov vrátane inzulínu. Počas liečby tiazidovými liekmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov v sére sa dáva do súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami. V dávkach, ktoré obsahuje Candesartan HTC Swyssi, sa pozorovali iba minimálne účinky. Tiazidové diuretiká zvyšujú koncentráciu kyseliny močovej v sére, čo môže u vnímavých pacientov vyústiť do dny.

Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretík sa hlásili prípady fotosenzitívnej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa ukončenie liečby. Ak je nevyhnutné znovu podať liečbu, odporúča sa chrániť miesta vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

Všeobecné upozornenia

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisia hlavne od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba s liekmi ovplyvňujúcimi tento systém vrátane AIIRAs bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavejšie s akútnym zlyhaním obličiek. Ako pri všetkých antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Precitlivenosť na hydrochlórtiazid sa môže vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, avšak je pravdepodobnejšia u pacientov s touto anamnézou.

V spojitosti s liečbou tiazidovými diuretikami sa zaznamenala exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Antihypertenzný účinok Candesartanu HTC Swyssi 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).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a 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 ostrosti zraku alebo bolesť očí 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 ukončenie užívania liekov. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrovanie. Medzi rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzatvoreným uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfónamid alebo penicilín.

4.5 Liekové a iné interakcie

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 HTC Swyssi a draslík šetriacich diuretik, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu), môže zvyšovať koncentrácie draslíka. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

Diuretikami spôsobená hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšujú možnosť prípadného kardiotoxického účinku digitálnych glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Candesartan HCT Swyssi používa v kombinácii s takýmito liekmi a nasledovnými liekmi, ktoré by mohli indukovať torsades de pointes:

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

Pri súbežnom podaní lítia s ACE inhibítormi alebo hydrochlórtiazidom sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita. Podobný účinok sa zaznamenal s 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 NSAIDs 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 zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Diuretický, nátriuretický a antihypertenzný účinok hydrochlórtiazidu je znížený pri súbežnom podávaní NSAIDs. Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená kolestipolom alebo cholestyramínom.

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

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v krvnom sére v dôsledku zníženej exkrécie. Ak sa zároveň musia predpísať aj doplnky vápnika alebo vitamín D, má sa monitorovať hladina vápnika v sére, a podľa nej upraviť dávky.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok beta-blokátorov a diazoxidu.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť tiazidových diuretik znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť renálnu exkréciu cytotoxických liečiv (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a zosilniť ich myelosupresívny účinok.

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

Liečba tiazidovými diuretikami môže zhoršovať glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík vrátane inzulínu. Metformín sa má používať opatrne, pretože je možné riziko laktátovej acidózy indukovanej možným funkčným zlyhaním obličiek v spojitosti s hydrochlórtiazidom.

Hydrochlórtiazid môže znížiť odpoveď na amíny zvyšujúce krvný tlak (napr. adrenalín), avšak nie natoľko, aby sa ich účinok na krvný tlak eliminoval.

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

Súbežná liečba s cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dna.

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

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).

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 pri podávaní ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku s AIIRAs, môžu existovať podobné riziká pre túto skupinu liekov. Ak pokračovanie s terapiou AIIRA nie je považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu musia byť prevedené na iné antihypertenzné liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že vystavenie AIIRA terapii počas druhého a tretieho trimestra indukuje humánnu fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak dôjde k expozícii AIIRAs od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRAs, majú byť starostlivo sledované, pokiaľ ide o hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

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

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

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

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

Dojčenie

Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRAs):

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o použití Candesartanu HCT Swyssi počas dojčenia, Candesartan HCT Swyssi sa neodporúča a alternatívne liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými

profilmi počas dojčenia sú vhodnejšie, obzvlášť pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malom množstve do materského mlieka. Tiazidy vo vyšších dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu inhibovať produkciu mlieka. Použitie Candesaršanu HCT Swyssi v priebehu dojčenia sa neodporúča.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch kandesartanu cilexetilu/hydrochlórtiazidu na fertilitu u ľudí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby s Candesaršanom HCT Swyssi sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo pocit únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaní s kandesaršanom cilexetilu/hydrochlórtiazidom boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol pri kombinácii kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid (2,3 - 3,3 %) podobný ako pri placebe (2,7 - 4,3 %).

Nežiaduce účinky získané z klinických štúdií s kandesaršanom cilexetilu/hydrochlórtiazidom boli limitované na tie, ktoré boli predtým hlásené pri samotnom kandesartane cilexetilu 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 kandesaršanom cilexetilu definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesaršanom cilexetilu najmenej o 1 % vyšším ako u placeba.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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
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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia, aplastická anémia, zníženie tvorby kostnej drene, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperglykémia, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov (vrátane
Psychické poruchy	Zriedkavé	Poruchy spánku, depresia, nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté	Pocit závratu/mdloby, vertigo
	Zriedkavé	Parestézia
Poruchy oka	Zriedkavé	Prechodné neostré (rozmazané) videnie
	Neznáme	Akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	Menej časté	Posturálna hypotenzia
	Zriedkavé	Nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
	Veľmi zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Anorexia, strata chuti do jedenia, podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha
	Zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Žltacka (intrahepatálna cholestatická forma)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, žihľavka, fotosenzitívne reakcie
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, kožné reakcie podobné lupus erythematosus, reaktivácia kožného 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 úvah je pravdepodobné, že hlavnými prejavmi predávkovania kandesartanom cilexetilu môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie pacientov bez komplikácií.

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

Liečba

O liečbe predávkovania Candesartanom HCT Swyssi nie je dostupná žiadna osobitná informácia. V prípade predávkovania sa odporúčajú nasledujúce opatrenia. Indikované môže byť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. V prípade vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné začať symptomatickú liečbu a sledovať vitálne funkcie. Pacient má byť uložený na chrbát s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložkou. Ak to nepostačuje, je nutné doplniť objem plazmy napr. infúziou izotonického fyziologického roztoku. Skontrolovať, a ak je potrebné, upraviť hladiny sérových elektrolytov a acidobázu. Ak sa uvedenými opatreniami nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA06

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

Kandesartan cilexetilu je rýchlo sa konvertujúcim prekurzorom liečiva, kandesartanu, tento proces prebieha v dôsledku hydrolyzy esteru počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte. Kandesartan je

AIIRA, selektívny voči AT₁ receptorom, na ktoré sa pevne viaže a z ktorých sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan nemá vplyv na ACE, alebo iné enzymatické systémy zvyčajne spájané s použitím ACE inhibítorov. Vzhľadom na chýbanie účinku na degradáciu kinínov alebo na metabolizmus iných látok, ako je substancia P, nie je pravdepodobné, že by AIIRAs vyvolávali kašeľ. V kontrolovaných klinických štúdiách, porovnávajúcich kandesartan cilexetil s ACE inhibítormi, bola incidencia kašľa nižšia u pacientov užívajúcich kandesartan cilexetil. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnych regulačných procesoch. Antagonizmus AT₁ receptora má za následok na dávke závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, ako aj koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II, a zníženie koncentrácie plazmatického aldosterónu.

Účinok kandesartanu cilexetilu, podávaného raz denne v dávke 8-16 mg (priemerne 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa hodnotil v randomizovanej klinickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 4937 starších pacientov (vo veku 70-89 rokov; z toho 21 % 80 ročných a starších) s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou trvajúcou v priemere 3,7 rokov (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly).

Pacienti užívali kandesartan alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou, pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, bolo pozorované zníženie krvného tlaku zo 166/90 na 145/80 mmHg a v kontrolnej skupine nastalo zníženie tlaku zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom cieľovom ukazovateli, t.j. pri závažných kardiovaskulárnych príhodách (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1000 pacientorokov v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06, p=0,19). Hydrochlórtiazid inhibuje aktívnu reabsorpciu sodíka, hlavne v distálnom tubule a podporuje vylučovanie sodíka, chloridov a vody. Vylučovanie draslíka a horčíka obličkami sa zvyšuje v závislosti od dávky, zatiaľ čo vápnik sa vo väčšom rozsahu reabsorbuje. Hydrochlórtiazid znižuje objem plazmy a extracelulárnych tekutín, znižuje srdcový výdaj a krvný tlak. Počas dlhodobej liečby prispieva znížená periférna rezistencia k poklesu tlaku krvi.

Rozsiahle klinické skúšky ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko výskytu kardiovaskulárnych ochorení a úmrtí na tieto ochorenia.

Kandesartan a hydrochlórtiazid majú aditívny antihypertenzný účinok.

U pacientov s vysokým krvným tlakom kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid spôsobuje na dávke závislé a dlhotrvajúce zníženie arteriálneho krvného tlaku bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nebol zistený žiadny náznak závažnej alebo vystupňovanej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani „rebound“ fenomén po skončení liečby. Po podaní jednorazovej dávky kandesartanu cilexetilu/hydrochlórtiazidu 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 kandesartanom cilexetil/hydrochlórtiazidom v dávkovaní raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie tlaku krvi počas 24 hodín s malou zmenou medzi maximálnym a minimálnym účinkom počas dávkovacieho intervalu. V dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid 16 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartan/hydrochlórtiazid 50 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne.

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

V dvoch klinických skúšaníach (randomizované, dvojito zaslepené, placebom 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 redukciiu krvného tlaku na 22/15 mmHg pre nižšiu dávku a na 21/14 mmHg pre vyššiu dávku a boli signifikantne účinnejšie než samotné zložky.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnou skupinou u 1975 randomizovaných pacientov neoptimálne kontrolovaných kandesartanom cilexetilu v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 hydrochlórtiazidu za následok ďalšiu redukciiu 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 cilexetilu/hydrochlórtiazid je podobne účinný u všetkých pacientov bez ohľadu na vek a pohlavie.

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom 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 diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

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 odberu vzoriek 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 (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia a distribúcia

Kandesartan cilexetilu

Kandesartan cilexetilu sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartanu cilexetilu je približne 40 %.

Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s tým istým perorálnym roztokom je približne 34 % s veľmi malými odchýlkami. Priemerné maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu o 3-4 hodiny po užití tablety. Sérové koncentrácie kandesartanu sa zvyšujú priamo úmerne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi oboma pohlaviami. Jedlo nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod krivkou závislosti sérovej koncentrácie kandesartanu na čase (AUC).

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

Hydrochlórtiazid

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

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

Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan cilexetilu

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné štúdie nenaznačujú účinok na CYP2C9 a CYP3A4.

Na základe údajov získaných *in vitro* by sa nemala očakávať žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku. Polčas eliminácie kandesartanu zostáva nezmenený (približne 9 h) po podaní kombinácie kandesartan cilexetilu/hydrochlórtiazid. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii kandesartanu pri opakovanom podaní.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota klírensu v obličkách je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami - glomerulárnou filtráciou aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní kandesartanu cilexetilu značeného ¹⁴C, približne 26 % dávky sa vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa nachádza v stolici ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou takmer úplne ako nezmenená látka. Terminálny polčas ($t_{1/2}$) hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín. Približne 70 % dávky podanej perorálne sa vylúči močom v priebehu 48 hodín. Polčas eliminácie hydrochlórtiazidu ostáva nezmenený (približne 8 hodín) po podaní hydrochlórtiazidu

v kombinácii s kandesartanom cilexetilu. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii hydrochlórtiazidu pri opakovanom podaní.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Kandesartan cilexetilu

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

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

V dvoch štúdiách u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením pečene sa pozoroval nárast priemernej AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkým poškodením pečene nie sú žiadne skúsenosti.

Hydrochlórtiazid

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne kvalitatívne nové toxikologické nálezy pri kombinácii liečiv v porovnaní s nálezmi, ktoré sa pozorovali u jednotlivých komponentov. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červených krvných buniek u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval zníženie hodnôt parametrov červených krvných buniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit).

Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom mohli byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Pridanie hydrochlórtiazidu zosilňuje nefrotoxicitu kandesartanu. Navyše, kandesartan môže vyvolať hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu a majú len malý klinický význam.

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

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

Karcinogenita oboch zložiek nebola dokázaná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jedna tableta Candesartanu HTC Swyssi 8 mg/12,5 mg obsahuje:

manitol (E421)
kukuričný škrob
kopovidón (K25-31)
glycerol
stearát horečnatý

Jedna tableta Candesartanu HTC Swyssi 16 mg/12,5 mg obsahuje:

manitol
kukuričný škrob
kopovidón (K25-31)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
glycerol
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

8 mg/12,5 mg tablety: OPA/Alu/PVC- hliníkový blister, balenie po 14, 30 a 56 tabliet.

16 mg/12,5 mg tablety: OPA/Alu/PVC- hliníkový blister, balenie po 14, 30 a 56 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main, Nemecko
Tel. +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Candesartan HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg: 58/0309/15-S
Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg: 58/0310/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. august 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024