

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 8/12,5 mg δισκία
CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 16/12,5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 8/12,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε 6.1.

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 16/12,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 16 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 8/12,5 mg δισκία: λευκό ή υπόλευκο, οβάλ, αμφίκυρτα (~ 9,5 x 4,5mm), μη επικαλυμμένα δισκία, με χαραγή στη μία πλευρά.

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 16/12,5 mg δισκία: ροδακινί, οβάλ, αμφίκυρτα (~ 9,5 x 4,5mm), μη επικαλυμμένα δισκία, με χαραγή στη μία πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI ενδείκνυται για τη:

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται βέλτιστα με μονοθεραπεία με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ή με υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI είναι ένα δισκίο μια φορά την ημέρα.

Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης των επιμέρους συστατικών (καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και υδροχλωροθειαζίδη). Εφόσον κριθεί κλινικά ενδεδειγμένο, μπορεί να εξεταστεί η άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία σε CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI. Προτείνεται τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης όταν γίνεται αλλαγή από μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη. Το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται βέλτιστα με μονοθεραπεία με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ή με υδροχλωροθειαζίδη. Το μεγαλύτερο ποσοστό της αντιυπερτασικής δράσης επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε διάστημα 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης (αρχική δόση των 4 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Τα διουρητικά της αγκύλης προτιμώνται έναντι των θειαζίδων σε αυτόν τον πληθυσμό. Η τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης συνιστάται στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (η κάθαρση της κρεατινίνης είναι ≥ 30 ml/min/1,73 m² Επιφάνειας Σώματος (BSA)) πριν από τη θεραπεία με το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI (η συνιστώμενη αρχική δόση της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης είναι 4 mg σε αυτούς τους ασθενείς).

Το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια μείωση της ηπατικής λειτουργίας πριν από τη θεραπεία με το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI (η συνιστώμενη αρχική δόση της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης είναι 4 mg σε αυτούς τους ασθενείς).

Το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την τροφή. Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και της τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε δραστικές ουσίες που είναι παράγωγα σουλφοναμίδων. Η υδροχλωροθειαζίδη είναι μία δραστική ουσία που είναι παράγωγο σουλφοναμίδων.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και / ή χολόσταση.
- Ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία και υπερασβεστιαμία.
- Ουρική αρθρίτιδα.

Η ταυτόχρονη χρήση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία/Μεταμόσχευση νεφρού

Τα διουρητικά της αγκύλης προτιμώνται έναντι των θειαζίδων σε αυτόν τον πληθυσμό. Όταν το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Στένωση νεφρικής αρτηρίας

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), μπορεί να αυξήσουν την ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού.

Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Συμπτωματική υπόταση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και/ή μείωση του νατρίου, όπως έχει περιγραφεί για άλλα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό, η χρήση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI δεν συνιστάται μέχρι να διορθωθεί αυτή η κατάσταση.

Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξαιτίας του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πολύ σπάνια, η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή ώστε να δικαιολογεί τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή επιδεινούμενη ηπατική νόσο, καθώς ελάχιστες μεταβολές των υγρών και του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας (αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια)

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που πάσχουν από αιμοδυναμικά σχετιζόμενη στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικούς παράγοντες που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI σε αυτό τον πληθυσμό.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικοί προσδιορισμοί των επιπέδων των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή της ισορροπίας των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, υπομαγνησιαμία και υπογλωραιμική αλκάλωση).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό. Έντονη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί σημείο λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια δοκιμασιών για τη λειτουργία των παραθυροειδών αδένων.

Η υδροχλωροθειαζιδική προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της απέκκρισης καλίου στα ούρα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία. Αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζιδικής φαίνεται να είναι λιγότερο εμφανής όταν συνδυάζεται με καντεσартάνη σιλεξετίλη. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς με έντονη διούρηση, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος λήψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH).

Η θεραπεία με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Η συγχορήγηση CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα μαγειρικού άλατος ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου στον ορό. Πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου. Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ένα αναστολέα MEA σε καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα MEA. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα MEA, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και της καντεσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση των συνδυασμών αυτών θα πρέπει να γίνεται κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος. Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Μεταβολική και ενδοκρινολογική δράση

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια αγωγής με θειαζίδη. Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετιστεί με την αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά. Στις δόσεις που περιέχονται στο CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI έχουν παρατηρηθεί μόνο ελάχιστες επιδράσεις. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό και μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με προδιάθεση.

Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με τα θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστεί αντίδραση φωτοευαισθησίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν η επαναχορήγηση της θεραπείας είναι απαραίτητη, συνιστάται η προστασία των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA ακτινοβολία.

Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα συμπεριλαμβανομένου των AIIAs, έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αθηροσκληρωτική αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος μπορούν να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη, αλλά είναι πιο πιθανές σε ασθενείς που έχουν τέτοιο ιστορικό.

Με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθθηματώδους λύκου.

Η αντιυπερτασική δράση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI μπορεί να ενισχυθεί από άλλα αντιυπερτασικά.

Κύηση

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός από την περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με

ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIIRAs) θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάζουν προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIIRAs) πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας:

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και συνήθως εμφανίζονται εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη του φαρμάκου. Το μη επεξεργασμένο οξύ γλαύκωμα κλεισίματος γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η πρωταρχική θεραπεία είναι η διακοπή της πρόσληψης ναρκωτικών όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστούν άμεσα οι ιατρικές ή χειρουργικές θεραπείες εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαύκωμα κλεισίματος γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σουλφοναμίδης ή πενικιλίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στα φάρμακα που μελετήθηκαν σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνονται η βαρφαρίνη, η διγοξίνη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη /λεβονοργεστρέλη), η γλιβενκλαμίδη και η νιφεδιπίνη. Δεν διαπιστώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας σε αυτές τις μελέτες.

Η εξάντληση των αποθεμάτων καλίου που οφείλεται στη δράση της υδροχλωροθειαζίδης αναμένεται ότι μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος, στεροειδή, ACTH).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα μαγειρικού άλατος ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό. Πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα διουρητικά που προκαλούν υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία προδιαθέτουν σε μια ενδεχόμενη καρδιοτοξική δράση των γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας και των αντιαρρυθμικών. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό, όταν το CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI χορηγείται με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επάγουν ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου:

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη);
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη);
- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, γλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεναζίνη, σουλπριδίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη);
- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη ενδοφλέβια, αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη ενδοφλέβια).

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του Μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA) ή υδροχλωροθειαζίδη. Παρόμοια δράση έχει επίσης αναφερθεί με τη χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Δεν συνιστάται η χρήση καντεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με λίθιο. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Όταν ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (πχ: εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να συμβεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται αρκετά και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά, στη συνέχεια.

Η διουρητική, η νατριουρητική και η αντιυπερτασική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάζεται από τα ΜΣΑΦ. Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την κολεστιπόλη ή την χολεστουραμίνη.

Η δράση των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη) μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λόγω μείωσης της απέκκρισής του. Αν χρειάζεται να δοθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνης D, πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και να προσαρμόζεται η δόση ανάλογα.

Η υπογλυκαιμική δράση των β- αποκλειστών και της διαζοξιδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη) μπορούν να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των διουρητικών τύπου θειαζίδης μειώνοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και το ρυθμό κένωσης του στομάχου.

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών φαρμάκων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τη μυελοκατασταλτική τους δράση.

Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, βαρβιτουρικών ή αναισθητικών.

Η αγωγή με θειαζιδικό διουρητικό μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Η μετορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη. Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση των αρτηριών στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη) αλλά όχι αρκετά ώστε να αποκλεισθεί ένα ενδεχόμενο αγγειοσυσπαστικό αποτέλεσμα.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Ταυτόχρονη θεραπεία με βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή νευροληπτικά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της την αντιυπερτασικής δράσης και μπορεί να προκαλέσει υπόταση.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIARs)

Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους AIIARs, τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάζουν προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με AIIAR θεωρηθεί απαραίτητη. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs πρέπει να σταματά αμέσως, και, εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με AIIIRAs κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και το νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οιδήματα κατά την κύηση, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και της υποαιμιάτωσης του πλακούντα, χωρίς κάποια ευεργετική επίδραση στη πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καμία άλλη θεραπεία.

Γαλουχία

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIIRAs)

Επειδή δεν είναι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της καντεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, η χρήση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI δεν συνιστάται και είναι προτιμότερο να εφαρμόζονται εναλλακτικές θεραπείες που έχουν καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα για τις γυναίκες που θηλάζουν νεογνά ή πρόωρα βρέφη.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση και μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI κατά την περίοδο του θηλασμού δεν συνιστάται.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις των δραστικών ουσιών καντεσαρτάνη σιλεξετίλη / υδροχλωροθειαζίδη στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός πως μπορεί να σημειωθούν ζάλη ή εξασθένηση κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδη οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Τα ποσοστά απόσυρσης της θεραπευτικής αγωγής λόγω

ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης / υδροχλωροθειαζίδης (2.3 - 3.3%) και του εικονικού φαρμάκου (2.7 με 4.3%).

Σε κλινικές μελέτες με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη / υδροχλωροθειαζίδη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε αυτές που αναφέρθηκαν προηγουμένως για την καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και / ή για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με το καντεσαρτάνη σιλεξετίλη από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων των κλινικών μελετών σε υπερτασικούς ασθενείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ορίστηκαν με βάση την συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη τουλάχιστον 1% υψηλότερη από τη συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες της παραγράφου 4.8 είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Ναυτία
	Μη γνωστές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, συνήθως με δόσεις 25 mg ή υψηλότερες.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία/ ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, καταστολή του

		μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, διαταραχή ισορροπίας ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης υπονατριάιμιας και υποκαλσιαιμίας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ελαφρά ζάλη, ίλιγγος
	Σπάνιες	Παραίσθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Παροδικό θάμβος όρασης
	Μη γνωστές	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ορθοστατική υπόταση
	Σπάνιες	Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, γαστρικός ερεθισμός, διάρροια, δυσκοιλιότητα
	Σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα, κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
	Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις τύπου ερυθρηματώδους λύκου, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυϊκός σπασμός
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Γλυκοζουρία
	Σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία και διάμεση νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αδυναμία
	Σπάνιες	Πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
	Σπάνιες	Αύξηση του του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης του ορού

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές

μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ένας σημαντικός τρόπος για να συγκεντρωθούν περισσότερες πληροφορίες και για τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Όλες οι εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναφέρονται μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Με βάση τα φαρμακολογικά δεδομένα η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Σε μεμονωμένα περιστατικά υπερδοσολογίας (με δόση καντεσαρτάνης σιλεξετίλης έως 672 mg) η ανάληψη του ασθενή επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές.

Η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με υδροχλωροθειαζίδη είναι η οξεία απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν συμπτώματα όπως ζάλη, υπόταση, δίψα, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, καταστολή/διαταραχή της συνείδησης και μυικές κράμπες.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκεκριμένες πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερβολικής δόσης καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδη. Ωστόσο, σε περίπτωση υπερβολικής δόσης συνιστάται η λήψη των παρακάτω μέτρων.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο, πρόκλησης εμέτου/πλύσης στομάχου, όπου ενδείκνυται. Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα πόδια σε υψηλότερο επίπεδο. Επί ανεπαρκούς αποτελέσματος, πρέπει να αυξηθεί ο όγκος του πλάσματος, με την έγχυση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Πρέπει να ελέγχεται και να διορθώνεται, αν απαιτείται, η ισορροπία των ηλεκτρολυτών και των οξέων στον ορό. Αν τα προαναφερόμενα μέτρα δεν είναι επαρκή, μπορεί να δοθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.

Η καντεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό απομακρύνεται η υδροχλωροθειαζίδη με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II + διουρητικά
Κωδικός ATC: C09DA06.

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπερτροφίας και βλάβης των τελικών οργάνων

στόχων της υπέρτασης.

Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως αγγειοσυσπασση, διέγερση παραγωγής αλδοστερόνης, ρύθμιση της ομοιοστασίας άλατος και ύδατος και διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων τύπου I (AT₁).

Η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη είναι ένα προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία, την καντεσαρτάνη, με υδρόλυση του εστέρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η καντεσαρτάνη αποτελεί έναν AIIRA, εκλεκτικό ως προς τους υποδοχείς AT₁, με ισχυρή σύνδεση και βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση αγωνιστή.

Η καντεσαρτάνη δεν επηρεάζει το MEA ή άλλο ενζυμικό σύστημα που συνήθως σχετίζεται με τη χρήση των αναστολέων του MEA. Επειδή δεν έχουν καμιά επίδραση στη διάσπαση των κινινών ή στο μεταβολισμό άλλων ουσιών, όπως η ουσία P, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να συσχετισθούν με βήχα. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίθηκε η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη με αναστολείς του MEA, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν καντεσαρτάνη σιλεξετίλη. Η καντεσαρτάνη δεν συνδέεται, ούτε αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων AT₁ έχει σαν αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II και μείωση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Η επίδραση του καντεσαρτάνη σιλεξετίλη σε δόσεις 8 - 16 mg (μέση δόση 12 mg) μια φορά την ημέρα, στη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 4.937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70 - 89 ετών, 21% ηλικίας 80 ετών και άνω) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 3,7 ετών (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly).

Οι ασθενείς έλαβαν καντεσαρτάνη ή placebo μαζί με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία που προστέθηκε όταν ήταν αναγκαίο.

Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης, και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα κύρια καταληκτικά σημεία, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 περιστατικά ανά 1000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα της καντεσαρτάνης έναντι 30,0 περιστατικών ανά 1000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89, 95% CI 0,75 έως 1,06, p = 0,19).

Η υδροχλωροθειαζίδη εμποδίζει την ενεργή επαναπορρόφηση του νατρίου, κυρίως στα άπω νεφρικά σωληνάρια και προάγει την απέκκριση νατρίου, χλωρίου και ύδατος. Η νεφρική απέκκριση του καλίου και του μαγνησίου αυξάνεται κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ το ασβέστιο επαναπορροφάται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον όγκο του πλάσματος και το εξωκυττάριο υγρό και μειώνει την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, οι μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις συνεισφέρουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακρόχρονη αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν αθροιστική αντιυπερτασική δράση.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη και μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, χωρίς αντανάκλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ή υπερβολικού βαθμού υπόταση “πρώτης δόσης” ή φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης καντεσαρτάνης σιλεξετίλης /υδροχλωροθειαζίδης, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται ως επί το πλείστον εντός 2 ωρών. Με την συνεχιζόμενη θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης,

επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται σ' όλη τη διάρκεια της μακρόχρονης χορήγησης. Η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδη χορηγούμενη μια φορά ημερησίως εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για διάστημα 24 ωρών, με μικρή διαφορά ελάχιστου και μέγιστου αποτελέσματος μεταξύ των δόσεων. Σε μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδη 16 mg/12,5 mg χορηγούμενη μία φορά ημερησίως μείωσε την αρτηριακή πίεση σημαντικά περισσότερο και ρύθμισε σημαντικά περισσότερους ασθενείς, απ' ό,τι ο συνδυασμός λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 50 mg/12,5 mg άπαξ ημερησίως.

Σε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα του βήχα, ήταν μικρότερη κατά τη διάρκεια αγωγής με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη / υδροχλωροθειαζίδη απ' ό,τι κατά τη διάρκεια αγωγής με συνδυασμούς αναστολέων του MEA και υδροχλωροθειαζίδης.

Σε δύο κλινικές μελέτες (τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων), οι οποίες περιελάμβαναν 275 και 1524 τυχαιοποιημένους ασθενείς, αντίστοιχα, οι συνδυασμοί καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδης 32 mg/12,5 mg και 32 mg/25 mg είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, κατά 22/15 mmHg και 21/14 mmHg, αντίστοιχα, και ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικοί από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη παράλληλων ομάδων που περιελάμβανε 1975 τυχαιοποιημένους ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονταν βέλτιστα με 32 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη άπαξ ημερησίως, η προσθήκη 12,5 mg ή 25 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε ως αποτέλεσμα επιπλέον μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Ο συνδυασμός καντεσαρτάνη σιλεξετίλη /υδροχλωροθειαζίδης 32 mg/25 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικός από το συνδυασμό 32 mg/12,5 mg, και η συνολική μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν 16/10 mmHg και 13/9 mmHg, αντίστοιχα.

Ο συνδυασμός καντεσαρτάνης σιλεξετίλης / υδροχλωροθειαζίδης έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης /υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με νεφρική νόσο/νεφροπάθεια, μειωμένη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας /συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο.

Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50,000$ mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης ($\sim 25,000$ mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~ 100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση καντεσαρτάνης σιλεξετίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική κανενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Απορρόφηση και κατανομή

Καντεσαρτάνη σιλεξετίλη

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη μετατρέπεται στη δραστική ουσία καντεσαρτάνη. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος καντεσαρτάνη σιλεξετίλη, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης είναι περίπου 40%.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα υπό τη μορφή δισκίων συγκριτικά με το ίδιο πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34% με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Οι συγκεντρώσεις της καντεσαρτάνης στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική της καντεσαρτάνης που να σχετίζονται με το φύλο. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καντεσαρτάνης στον ορό σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Η καντεσαρτάνη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της καντεσαρτάνης είναι 0,1 l/kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 70%. Ταυτόχρονη λήψη τροφής αυξάνει την απορρόφηση περίπου κατά 15%. Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έκδηλο οίδημα.

Η σύνδεση της υδροχλωροθειαζίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,8 l/kg.

Βιομετατροπή και αποβολή

Καντεσαρτάνη σιλεξετίλη

Η καντεσαρτάνη αποβάλλεται αμετάβλητη κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Οι διαθέσιμες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έδειξαν επίδραση στο CYP2C9 και στο CYP3A4.

Σύμφωνα με τα in vitro δεδομένα, δεν αναμένεται να εμφανισθεί in vivo αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων ο μεταβολισμός βασίζεται στα ισοένζυμα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της καντεσαρτάνης είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου μετά από πολλαπλές δόσεις. Ο χρόνος ημιζωής της καντεσαρτάνης παραμένει αμετάβλητος (περίπου 9 ώρες) μετά από συγχρόνηση της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης με υδροχλωροθειαζίδη. Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση της καντεσαρτάνης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Η ολική κάθαρση της καντεσαρτάνης από το πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με τιμή νεφρικής κάθαρσης περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απέκκριση της καντεσαρτάνης πραγματοποιείται τόσο με σπειραματική διήθηση όσο και με ενεργητική σωληναριακή έκκριση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης καντεσαρτάνης σιλεξετίλης, ραδιοσημασμένης με ^{14}C , το 26% περίπου της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως καντεσαρτάνη και 7% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη, ενώ το 56% περίπου της δόσης ανακτάται στα κόπρανα ως καντεσαρτάνη και 10% ως ανενεργός μεταβολίτης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται σχεδόν πλήρως ως αμετάβλητο φάρμακο μέσω της σπειραματικής διήθησης και της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι περίπου 8 ώρες. Περίπου το 70% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε 48 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της υδροχλωροθειαζίδης παραμένει αμετάβλητη (περίπου 8 ώρες) κατά τη συγχρόνηση της με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη. Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση της υδροχλωροθειαζίδης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Καντεσαρτάνη σιλεξετίλη

Στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) η C_{\max} και η AUC της καντεσαρτάνης είναι αυξημένες περίπου κατά 50% και 80% αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα νεαρής ηλικίας. Ωστόσο, η ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών για μία δεδομένη δόση καντεσαρτάνης σιλεξετίλης /υδροχλωροθειαζίδης είναι παρόμοιες σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η C_{\max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξήθηκαν κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων κατά περίπου 50% και 70% αντίστοιχα, αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής παρέμεινε αμετάβλητος, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ανάλογες αλλαγές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν περίπου 50% και 110% αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της καντεσαρτάνης ήταν περίπου διπλάσιος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική στους ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σε δύο μελέτες, που περιλαμβάνουν και οι δύο ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε αύξηση της μέσης AUC της καντεσαρτάνης περίπου κατά 20% στη μία μελέτη και 80% στην άλλη μελέτη (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υδροχλωροθειαζίδη

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της υδροχλωροθειαζίδης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ποιοτικά αξιολογήσιμα νέα τοξικολογικά ευρήματα με το συνδυασμό συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν για κάθε ένα συστατικό. Κατά τις προκλινικές μελέτες φαρμακολογικής

ασφάλειας, η καντεσαρτάνη είχε επίδραση στους νεφρούς και στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων όταν χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης).

Οι επιδράσεις στους νεφρούς (όπως αναγέννηση, διάταση και βασηοφιλία στα ουροφόρα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στο πλάσμα), που προκλήθηκαν με την καντεσαρτάνη μπορεί να είναι επακόλουθο της υποτασικής δράσης που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Η προσθήκη της υδροχλωροθειαζίδης ενισχύει την νεφροτοξικότητα της καντεσαρτάνης. Επιπλέον, η καντεσαρτάνη προκαλεί υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι αλλαγές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης και είναι μικρής κλινικής σημασίας.

Σε προχωρημένη εγκυμοσύνη παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα με την καντεσαρτάνη. Η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρέασε σημαντικά το αποτέλεσμα σε μελέτες εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους, ποντικούς ή κουνέλια (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζουν γενετοξική δράση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις/δόσεις. Στοιχεία από *in vitro* και *in vivo* πειράματα γενετοξικότητας έδειξαν ότι η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι απίθανο να ασκούν κάποια μεταλλαξιογόνο δράση ή να επιδρούν στη μιτωτική ή κλαστογονική διεργασία στις συνθήκες της κλινικής χρήσης. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι κάποιο από τα συστατικά είναι καρκινογόνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κάθε δισκίο 8/12,5 mg περιέχει:

Μαννιτόλη (E421),
Άμυλο αραβοσίτου,
Κοποβιδόνη (K25-31),
Υλκερόλη,
Μαγνήσιο Στεατικό

Κάθε δισκίο 16/12,5 mg περιέχει:

Μαννιτόλη (E421),
Άμυλο αραβοσίτου,
Κοποβιδόνη (K25-31),
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό (E 172)
Υλκερόλη,
Μαγνήσιο Στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

8 mg/12,5 mg δισκία, συσκευασίες blister OPA / Al / PVC-αλουμινίου των 30 δισκίων.

16 mg/12,5 mg δισκία, συσκευασίες blister OPA / Al / PVC-αλουμινίου των 30 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,
Γερμανία
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 8 mg/12,5 mg δισκία: 20876/14 14.06.2016

CANDESARTAN+HCTZ/SWYSSI 16 mg/12,5 mg δισκία: 44577/ 14.06.2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14.06.2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26.02.2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος/2021