

## 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 hydrochlorotiazidu.

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

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 cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlorotiazidom (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Candesartanu HCT Swyssi je jedna tableta raz denne.

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

V klinicky vhodných prípadoch sa môže zväziť priama zmena z monoterapie na podávanie Candesartanu HCT Swyssi. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartanu cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlorotiazidom. Candesartan HCT Swyssi sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartanom cilexetilom alebo monoterapiou

hydrochlorotiazidom 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 zvážiť 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  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 hydrochlorotiazidom a jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na deriváty sulfónamidových liečiv. Hydrochlorotiazid 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>) (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 zásobujúcej jednu funkčnú obličku.

##### *Deplécia intravaskulárneho objemu*

U pacientov so znížením intravaskulárneho objemu a/alebo sodíkovou depléciou môže dôjsť k vzniku symptomatickej hypotenzie, podobne ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich 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 opatnosťou 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 opatnosť.

##### *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 hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (hyperkalcémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypomagneziémia a hypochloremická alkalóza).

Tiazidové diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu zapríčiniť prechodné mierne zvýšené koncentrácie vápnika v sére. Značná hyperkalcémia môže byť znakom skrytej hyperparatyreózy. Pred vyšetrením funkcie prištítnej žľazy sa má podávanie tiazidov vysadiť. V závislosti na dávke, hydrochlorotiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom, čo môže mať za následok vznik hypokaliémie. Zdá sa, že tento účinok hydrochlorotiazidu je menej zjavný v kombinácii s kandesartanom cilexetilom. Riziko hypokaliémie môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s rýchlou diurézou, u pacientov s inadkvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí sú súbežne liečení kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH).

Liečba s kandesartanom cilexetilom 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 zlyhavaní*

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 hydrochlorotiazid 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 inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *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 hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### *Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom*

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť zraku a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť príjem liekov. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické 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 hydrochlorotiazidu 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 digitálisových 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 hydrochlorotiazidom sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita. Podobný účinok sa zaznamenal s AIIRAs. Použitie kandesartanu a hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu je znížený pri súbežnom podávaní NSAIDs. Absorpcia hydrochlorotiazidu je znížená kolestipolom alebo cholestyramínom.

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

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 diuretiká 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 prijíme 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 hydrochlorotiazidom.

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

Hydrochlorotiazid 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).

##### *Hydrochlorotiazid*

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

Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazid nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie, bez priaznivého vplyvu na priebeh ochorenia.

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

##### Laktácia

##### *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 dojení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

##### *Hydrochlorotiazid:*

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

### Fertilita

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovaných klinických skúšaní s kandesartanom cilexetilom/hydrochlorotiazidom boli nežiaduce účinky mierne a prechodné. Výskyt prípadov prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol pri kombinácii kandesartan cilexetil/hydrochlorotiazid (2,3 - 3,3 %) podobný ako pri placebe (2,7 – 4,3 %).

Nežiaduce účinky získané z klinických štúdií s kandesartanom cilexetilom/hydrochlorotiazidom boli limitované na tie, ktoré boli predtým hlásené pri samotnom kandesartane cilexetile a/alebo hydrochlorotiazide.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh. V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce reakcie s kandesartanom cilexetilom definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartanom cilexetilom najmenej o 1 % vyšším ako u placeba.

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

Triada 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
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 hydrochlorotiazidom zvyčajne s



dávkami 25 mg alebo vyššími.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, 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)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Anorexia, strata chuti do jedenia, podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha
	Zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	Zriedkavé	Žltáčka (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 cilexetilom môžu byť symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu cilexetilu) prebehlo zotavenie pacientov bez komplikácií.

Hlavným príznakom predávkovania hydrochlorotiazidom 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 nepodari hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické látky.

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

## **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 (AT<sub>1</sub>).

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

Kandesartan nemá vplyv na ACE, alebo iné enzymatické systémy zvyčajne spájané s použitím ACE inhibítorov. Vzhľadom na chýbanie účinku na degradáciu kinínov alebo na metabolizmus iných látok, ako je substancia P, nie je pravdepodobné, že by AIIRAs vyvolávali kašeľ. V kontrolovaných klinických štúdiách, porovnávajúcich kandesartan 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 AT<sub>1</sub> receptora má za následok na dávke závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, ako aj koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II, a zníženie koncentrácie plazmatického aldosterónu.

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

Pacienti užívali kandesartan alebo placebo spolu s ďalšou antihypertenznou liečbou, pridanou podľa potreby. V skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, bolo pozorované zníženie krvného tlaku zo 166/90 na 145/80 mmHg a v kontrolnej skupine nastalo zníženie tlaku zo 167/90 na 149/82 mmHg. V primárnom cieľovom ukazovateli, t.j. pri závažných kardiovaskulárnych príhodách (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov) sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1000 pacientorokov v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan, v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06, p=0,19).

Hydrochlorotiazid 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. Hydrochlorotiazid 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 hydrochlorotiazidom znižuje riziko výskytu kardiovaskulárnych ochorení a úmrtí na tieto ochorenia.

Kandesartan a hydrochlorotiazid majú aditívny antihypertenzný účinok.

U pacientov s vysokým krvným tlakom kandesartan cilexetil/hydrochlorotiazid 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/hydrochlorotiazidu 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 udržiava sa počas dlhodobej liečby.

Terapia kandesartanom cilexetilom/hydrochlorotiazidom 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 štúdií kandesartan cilexetil/hydrochlorotiazid 16 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartan/hydrochlorotiazid 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/hydrochlorotiazid ako počas liečby kombináciou ACE inhibítor/hydrochlorotiazid.

V dvoch klinických skúšaní (randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1524 randomizovaných pacientov kombinácia kandesartanu cilexetilu/hydrochlorotiazidu 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 významnejšie než samotné zložky.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnou skupinou u 1975 randomizovaných pacientov neoptimálne kontrolovaných kandesartanom cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlorotiazidu za následok ďalšiu redukciiu krvného tlaku. Kombinácia kandesartanu cilexetilu 32 mg/25 mg bola významnejšia než

kombinácia 32 mg/12,5 mg, pričom priemerná redukcia krvného tlaku bola 16/10 mmHg pre dávku 32 mg/25 mg a 13/9 mmHg pre dávku 32 mg/12,5 mg.

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

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o použití kandesartanu cilexetilu/hydrochlorotiazidu u pacientov s renálnym ochorením/nefropatiou, zníženou funkciou ľavej komory/kongestívnym srdcovým zlyhaním a u pacientov, ktorí prekonali 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 blokátorom 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 cievných 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 vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 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 hydrochlorotiazidu nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku oboch liečiv.

### Absorpcia a distribúcia

### *Kandesartan cilexetil*

Kandesartan cilexetil 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.

### *Hydrochlorotiazid*

Hydrochlorotiazid 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 % hydrochlorotiazidu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Zjavný distribučný objem je približne 0,8 l/kg.

### Biotransformácia a eliminácia

#### *Kandesartan cilexetil*

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme, iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečenevého 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 cilexetil/hydrochlorotiazid. 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  $^{14}C$ , približne 26 % dávky sa vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa nachádza v stolici ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

### *Hydrochlorotiazid*

Hydrochlorotiazid sa nemetabolizuje a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou takmer úplne ako nezmenená látka. Terminálny polčas ( $t_{1/2}$ ) hydrochlorotiazidu je približne 8 hodín. Približne 70 % dávky podanej perorálne sa vylúči močom v priebehu 48 hodín. Polčas eliminácie hydrochlorotiazidu ostáva nezmenený (približne 8 hodín) po podaní hydrochlorotiazidu v kombinácii s kandesartanom cilexetilom. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii hydrochlorotiazidu pri opakovanom podaní.

### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

#### *Kandesartan cilexetil*

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/hydrochlorotiazidu 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.

#### *Hydrochlorotiazid*

Terminálny polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) hydrochlorotiazidu 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 účinkov 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 hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu neovplyvnilo významne výsledky fetálnych vývojových štúdií na potkanoch, myšiach alebo králikoch (pozri časť 4.6).

Kandesartan aj hydrochlorotiazid 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 hydrochlorotiazid vykazovali mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu v podmienkach klinického užívania.

Karcinogenita oboch zložiek nebola dokázaná.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

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

Manitol (E421)  
Kukuričný škrob  
Kopovidón (K25-31)  
Glycerol  
Magnéziumstearát

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  
Magnéziumstearát

## **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 30 tabliet.

16 mg/12,5 mg tablety: OPA/Alu/PVC- hliníkový blister, balenie po 30 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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2021