

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 8 mg/12,5 mg tablety
Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 16 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 8 mg/12,5 mg.
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 8 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 16 mg/12,5 mg.
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 16 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 8 mg/12,5 mg: bílé až téměř bílé oválné bikonvexní tablety (~9,5 x 4,5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 16 mg/12,5 mg: broskvově zbarvené oválné bikonvexní tablety (~9,5 x 4,5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi je indikován k:

- Léčbě esenciální hypertenze u dospělých, u kterých není monoterapie kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem dostatečně účinná (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi je jedna tableta denně.

Doporučuje se titrace dávky jednotlivými složkami (kandesartan-cilexetilem a hydrochlorothiazidem). Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi. Při přechodu z monoterapie hydrochlorothiazidem se doporučuje titrace dávky kandesartan-cilexetilu.

Přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi lze podávat pacientům, u nichž není krevní tlak dostatečně pod kontrolou monoterapií kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem nebo přípravkem Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi v nižších dávkách (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne do 4 týdnů po zahájení léčby.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti s deplecí intravaskulárního objemu

U pacientů s rizikem vzniku hypotenze, jako jsou pacienti s možnou deplecí intravaskulárního objemu, se doporučuje titrace dávky kandesartan-cilexetilu (u těchto pacientů lze zvážit počáteční dávku 4 mg kandesartan-cilexetilu).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U této skupiny pacientů jsou výhodnější kličková diuretika než thiazidy. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu) se před počátečním podáváním přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi doporučuje titrovat dávku kandesartan-cilexetilu (doporučená počáteční dávka kandesartan-cilexetilu u těchto pacientů je 4 mg). Přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se před zahájením léčby přípravkem Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi doporučuje titrovat dávku kandesartan-cilexetilu (doporučená počáteční dávka kandesartan-cilexetilu u těchto pacientů je 4 mg).

Přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi u dětí a dospívajících do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi se může užívat nezávisle na jídle.

Biologická dostupnost kandesartanu není jídlem ovlivněna.

Mezi hydrochlorothiazidem a jídlem není klinicky významná interakce.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na léčivé látky odvozené od sulfonamidů. Hydrochlorothiazid je léčivou látkou odvozenou od sulfonamidů;
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu);
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza;
- Refrakterní hypokalémie a hyperkalcémie;
- Dna;

Současné užívání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin/transplantace ledvin

U této skupiny pacientů jsou výhodnější kličková diuretika než thiazidy. V případě používání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi u pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje

pravidelně sledovat hladinu draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů po nedávné transplantaci ledvin nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi.

Stenóza renální artérie

Léčivé přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, včetně antagonistů receptoru pro angiotensin II, mohou u pacientů s oboustrannou stenózou renální artérie nebo stenózou artérie u solitérní ledviny zvyšovat hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinin.

Deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s deplecí intravaskulárního objemu a/nebo deplecí sodíku se může objevit symptomatická hypotenze, podobně jako u jiných léčiv ovlivňujících systém renin-angiotensin-aldosteron. Léčba přípravkem Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi se proto nedoporučuje, dokud se tento stav neupraví.

Anestézie a chirurgický zákrok

U pacientů léčených antagonisty receptorů pro angiotensin II se může v důsledku blokády systému renin-angiotensin v průběhu anestézie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze. Ve velmi vzácných případech může jít o těžkou hypotenzi, která může vyžadovat podání tekutin a/nebo vazopresorů intravenózně.

Porucha funkce jater

Při používání thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater je třeba opatrnosti, protože i malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vést k hepatálnímu komatu. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s podáváním přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně (hypertrofická obstrukční kardiomyopatie)

Stejně jako u jiných vasodilancií, je nutné věnovat zvláštní pozornost pacientům s hemodynamicky významnou aortální nebo mitrální stenózou nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenzní léčivé látky, které působí prostřednictvím inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron. Užívání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi se z tohoto důvodu u těchto pacientů nedoporučuje.

Nerovnováha elektrolytů

Ve vhodných intervalech se musí sledovat hladiny elektrolytů v séru. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zapříčinit nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hyperkalcémie, hypokalémie, hyponatrémie, hypomagnesémie a hypochloremická alkalóza).

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a mohou vyvolat přechodné a mírné zvýšení koncentrací vápníku v séru. Významná hyperkalcémie může být známkou skrytého hyperparathyroidismu. Před testováním parathyroidálních funkcí se thiazidy musí vysadit.

Hydrochlorothiazid v závislosti na dávce zvyšuje vylučování draslíku, což může vést k hypokalémii. Zdá se, že v kombinaci s kandesartan-cilexilem je tento účinek hydrochlorothiazidu méně výrazný. Riziko hypokalémie může být zvýšeno u pacientů s cirhózou jater, se zvýšenou diurézou, u pacientů s nedostatečným perorálním příjmem elektrolytů a při současném užívání kortikosteroidů nebo adrenokortikotropního hormonu (ACTH).

Léčba kandesartan-cilexilem může způsobit hyperkalémii, zvláště u pacientů se srdečním selháním a/nebo poruchou funkce ledvin. Současné použití přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi a kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo náhražek soli nebo dalších léčiv, která by mohla zvýšit hladiny sérového draslíku (např. sodná sůl heparinu), mohou vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru. Hladiny kalia by se měly podle potřeby sledovat. Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčiku močí, což může způsobit hypomagnesémii.

Souběžná léčba s inhibitory ACE při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi užíván v kombinaci s inhibitory ACE. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a kandesartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být užívány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidovými diuretiky může narušit glukózovou toleranci. Může být potřebné upravit dávku antidiabetik včetně insulínu. Během léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. S léčbou thiazidovými diuretiky je spojováno zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů. Při dávkách obsažených v přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi byly hlášeny jen minimální účinky. Thiazidová diuretika zvyšují koncentraci kyseliny močové v séru, a tak mohou u citlivých jedinců vyprovokovat záchvat dny.

Fotosenzitivita

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Pokud se během léčby fotosenzitivní reakce vyskytnou, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud se má za to, že je opětovné podání diuretika nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Obecná upozornění

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisejí především na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo základním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie), byla léčba jinými léčivými, která ovlivňují tento systém, včetně antagonistů receptoru pro angiotenzin II, spojená s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie nebo vzácně akutního renálního selhání. Podobně jako u jiných antihypertenziv může náhlé snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo aterosklerotickou cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo k náhlé cévní mozkové příhodě.

U pacientů s alergií nebo bronchiálním astmatem v anamnéze i u pacientů bez této anamnézy se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid, nicméně u pacientů s těmito stavy v anamnéze jsou pravděpodobnější. Při užívání thiazidových diuretik byla pozorována exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Antihypertenzní účinek přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi může být zvýšen dalšími antihypertenzivy.

Těhotenství

Antagonisté receptoru pro angiotenzin II (AIIIRA):

Léčba antagonisty receptoru pro angiotenzin II se v těhotenství nesmí nasazovat. Pacientky plánující otěhotnění musí být převedeny na alternativní způsoby léčby vysokého krevního tlaku se zavedeným bezpečnostním profilem v těhotenství, ledaže by léčba antagonisty angiotensinu II byla nezbytná. Při zjištění těhotenství se léčba antagonisty angiotensinu II musí ihned ukončit, a pokud je to vhodné, musí se zahájit alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom se zavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamid nebo penicilin v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které byly hodnoceny v klinických farmakokinetických studiích, zahrnují warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (tj. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid a nifedipin. V těchto studiích nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

Lze předpokládat, že účinky hydrochlorothiazidu vedoucí k depleci draslíku budou potencovány dalšími léčivými přípravky, které jsou spojovány se ztrátami draslíku a hypokalémií (např. Další kaliuretická diuretika, laxativa, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, deriváty kyseliny salicylové, steroidy, ACTH).

Současné užívání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi a kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku, nebo náhražek soli nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru (např. sodná sůl heparinu), může vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru. Je vhodné sledovat hladiny draslíku (viz bod 4.4).

Diuretika navozená hypokalémie a hypomagnesémie predisponují k možným kardiotoxickým účinkům digitalisových glykosidů a antiarytmik. Pokud se přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide

Swyssi podává spolu s takovými léčivými látkami anebo s dalšími léčivými látkami, které mohou navodit torsades de pointes, doporučuje se pravidelné sledování draslíku v séru:

- Antiarytmika Ia. třídy (tj. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika III. třídy (tj. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Některá antipsychotika (tj. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Ostatní (tj. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Při současném podávání ACE inhibitorů nebo hydrochlorothiazidu s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v séru s projevy toxicity. Podobný účinek se může vyskytnout při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotensin II. Použití kandesartanu a hydrochlorothiazidu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je podání této kombinace nezbytné, doporučuje se pečlivé monitorování plasmatických hladin lithia.

Při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotensin II s nesteroidními antiflogistiky (NSAIDs) (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a s neselektivními nesteroidními antiflogistiky) může docházet k oslabení antihypertenzního účinku.

Podobně jako u ACE inhibitorů může současné užívání antagonistů receptorů pro angiotensin II a NSAID vést ke zvýšenému nebezpečí zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště pak u pacientů se stávající špatnou funkcí ledvin. Tato kombinace se musí podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být dostatečně hydratováni a po zahájení souběžné léčby je potřeba v pravidelných intervalech věnovat pozornost monitorování funkce ledvin.

Diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek hydrochlorothiazidu je NSAID oslaben. Vstřebávání hydrochlorothiazidu je sníženo kolestipolem nebo cholestyraminem.

Hydrochlorothiazid může potencovat účinky nedepolarizujících muskuloskeletálních myorelaxancií (např. tubokurarinu).

Thiazidová diuretika mohou zvýšit hladiny kalcia v důsledku snížení jeho exkrece. V případě nutnosti podávání doplňků kalcia nebo vitamínu D je třeba sledovat hladiny kalcia v séru a podle toho upravit dávkování.

Thiazidy mohou zvyšovat hyperglykemické účinky beta-blokátorů a diazoxidu.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Thiazidy mohou zvyšovat riziko vzniku nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických léčiv (např. cyklofosfamidu, methotrexátu) a potencovat jejich myelosupresivní účinky.

Současné požití alkoholu, barbiturátů nebo anestetik může zhoršit posturální hypotenzi.

Léčba thiazidovými diuretiky může snížit glukózovou toleranci. Může být potřeba upravit dávkování antidiabetických léčiv, včetně insulínu. Metformin by se měl užívat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy, která může být způsobena selháním funkce ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Hydrochlorothiazid může způsobit arteriální reakci na presorické aminy (např. adrenalin) snižující, ale ne zcela vylučující presorický účinek.

Hydrochlorothiazid může zvýšit riziko akutní renální insuficience, zvláště při vysokých dávkách

jodovaných kontrastních látek.

Souběžná léčba s cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikémie a dnových komplikací.

Souběžná léčba s baklofenem, amifostinem, tricyklickými antidepresivy nebo neuroleptiky může vést ke zvýšení antihypertenzního účinku a může indukovat hypotenzi.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté receptoru pro angiotenzin II (AIIRA):

Užívání AIIRA se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání AIIRA je během 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA), mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika.

Pokud není pokračování léčby antagonistou receptoru pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro použití v těhotenství.

Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRA musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčby AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (renální dysfunkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které AIIRA užívaly, musí být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid:

S hydrochlorothiazidem jsou v těhotenství, zvláště v prvním trimestru, omezené zkušenosti. Studie na zvířatech nejsou dostačující.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu, může jeho užívání v druhém a třetím trimestru těhotenství oslabit feto-placentální perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, poruchy elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid se nesmí užívat při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi ani preeklampsii, a to kvůli riziku snížení objemu plasmy a hypoperfuze placenty, bez přínosných účinků na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nesmí užívat při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jiný způsob léčby.

Kojení

Antagonisté receptoru pro angiotensin II (AIIRA):

Protože o používání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějším profilem bezpečnosti pro použití během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Thiazidy ve vyšších dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zastavit tvorbu mléka. Užívání přípravku Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi se během kojení nedoporučuje. Pokud se přípravek Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi používá během kojení, dávky by měly být co nejnižší.

Fertilita

Data týkající se možného vlivu léčivých látek kandesartan-cilexetilu/hydrochlorothiazidu na fertilitu u člověka nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je nutno vzít v úvahu, že se během léčby přípravkem Candesartan/ Hydrochlorothiazide Swyssi mohou vyskytnout závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid mírné a přechodné. Prerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo podobné u kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid (2,3 – 3,3 %) i placebo (2,7 – 4,3 %).

V klinických studiích s kombinací kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid byly nežádoucí účinky omezeny jen na takové, které byly předtím hlášeny s kandesartan-cilexetilem a/nebo hydrochlorothiazidem.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky s kandesartan-cilexetilem z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh. V souhrnné analýze údajů z klinických studií u hypertenzních pacientů byly nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu stanovené na základě výskytu nežádoucích účinků s kandesartancilexetilem nejméně o 1 % vyšší, než byl výskyt pozorovaný u placebo.

Četnosti používané v tabulkách v bodě 4.8 jsou následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalémie, hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať/vertigo, bolesti hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti v zádech, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin, včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky s monoterapií hydrochlorothiazidem obvykle v dávkách 25 mg nebo vyšších.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Leukopenie, neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, aplastická anémie, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperglykémie, hyperurikémie, poruchy rovnováhy elektrolytů (včetně hyponatremie a hypokalemie)
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Poruchy spánku, deprese, neklid
Poruchy nervového systému	Časté	Pocit točení hlavy, vertigo
	Vzácné	Parestézie
Poruchy oka	Vzácné	Přechodné rozostřené vidění
	Není známo	Akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, choroidální efuze
Srdeční poruchy	Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	Méně časté	Posturální hypotenze
	Vzácné	Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
	Velmi vzácné	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Anorexie, ztráta chuti k jídlu, podráždění žaludku, průjem
	Vzácné	Pankreatitida
Poruch jater a žlučových cest	Vzácné	Žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka, kopřivka, fotosenzitivní reakce
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Svalový spasmus
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Glykosurie
	Vzácné	Porucha funkce ledvin a intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Slabost
	Vzácné	Horečka
Vyšetření	Časté	Zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů
	Vzácné	Zvýšení močoviny a sérového kreatininu v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování kandesartan-cilexetilem bude symptomatická hypotenze a závratě. V jednotlivých hlášených případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) se pacienti zotavili bez komplikací.

Hlavními projevy předávkování hydrochlorothiazidu jsou akutní ztráta tekutin a elektrolytů. Lze upozorovat symptomy, jako jsou závratě, hypotenze, žízeň, tachykardie, ventrikulární arytmie, sedace/porucha vědomí a svalové křeče.

Léčba předávkování

Specifické informace o léčbě předávkování přípravkem Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi nejsou k dispozici.

V případě předávkování se však navrhuje následující opatření.

Pokud je to indikováno, lze zvážit vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. V případě symptomatické hypotenze je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient musí být uložen do polohy vleže s nohama výše než trup. Pokud toto opatření není dostatečné, měla by se podat infúze fyziologického roztoku pro zvětšení intravaskulárního objemu. Je nutno monitorovat sérové elektrolyty a acidobazickou rovnováhu a v případě potřeby je upravit. Pokud výše uvedená opatření nejsou dostačující, lze podat sympatomimetika.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou. Není známo, do jaké míry lze touto metodou odstranit hydrochlorothiazid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, antagonisté angiotensinu II a diuretika.

ATC kód: C09DA06

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primárním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má také významnou úlohu v patogenezi orgánové hypertrofie a jiných orgánových poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotensinu II (např. vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace vodní a minerálové homeostázy a stimulace buněčného růstu) jsou zprostředkovány stimulací receptoru typu 1 (AT₁).

Kandesartan-cilexetil je proléčivem, které se v průběhu absorpce z gastrointestinálního traktu hydrolyzou esterové vazby rychle přeměňuje na farmakologicky aktivní metabolit, kandesartan. Kandesartan je selektivním antagonistou receptorů pro angiotenzin II typu 1 (AT₁), s pevnou vazbou na receptor a pomalou disociací z receptoru. Nemá agonistickou aktivitu.

Kandesartan neovlivňuje angiotensin konvertující enzym (ACE) ani jiné enzymy, tak jako inhibitory ACE. Neovlivňuje degradaci kininů, ani metabolismus dalších látek (např. substance P), je nepravděpodobné, že by AIIIRA vyvolávaly kašel. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan-cilexetil s ACE inhibitory byl výskyt kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem.

Kandesartan se neváže na další hormonální receptory nebo iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité v systému kardiovaskulární regulace, ani je neblokuje. Blokáda receptorů AT₁ vyvolává na dávce závislý vzestup plasmatických koncentrací reninu, angiotensinu I a II a pokles plasmatických koncentrací aldosteronu.

V randomizovaném klinickém hodnocení u 4 937 starších pacientů (věk 70 až 89 let, z toho 21 % 80letých a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 roku byl hodnocen účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (střední hodnota 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (SCOPE-Study on Cognition and Prognosis in the Elderly).

Pacienti užívali kandesartan nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak z 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mmHg. V primárním cílovém parametru, což byly závažné kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu), nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

Ve skupině pacientů léčených kandesartanem se vyskytlo 26,7 příhod na 1 000 pacientoroků, v porovnání se 30 případy na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89; 95% konfidenční interval 0,75 až 1,06; p=0,19).

Hydrochlorothiazid inhibuje aktivní reabsorpci sodných iontů převážně v distálních tubulech ledvin, a zvyšuje tak exkreci sodných a chloridových iontů a vody. Renální exkrece draselných a hořečnatých iontů se zvyšuje s rostoucí dávkou diuretika, zatímco vápník se reabsorbuje ve zvýšené míře.

Hydrochlorothiazid snižuje objem plasmy a extracelulární tekutiny a snižuje srdeční výdej a krevní tlak. Při dlouhodobé léčbě přispívá snížení periferní cévní rezistence ke snížení krevního tlaku.

Výsledky velkých klinických studií ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Kandesartan a hydrochlorothiazid mají aditivní antihypertenzní účinek.

U pacientů s hypertenzí způsobuje kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku bez reflexního zvýšení tepové frekvence. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku závažné nebo přehnané hypotenze nebo tzv. "rebound" efektu po přerušení léčby. Po jednorázovém podání kandesartanu-cilexetilu/hydrochlorothiazidu se obvykle projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Při trvalém podávání je maximálního antihypertenzního účinku dosaženo v průběhu 4 týdnů a tento účinek je při dlouhodobé léčbě zachován.

Kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid užívaný jednou denně účinně a rovnoměrně snižuje krevní tlak po celý 24hodinový dávkový interval, pouze s malým rozdílem mezi maximálním a minimálním účinkem během dávkového intervalu.

Ve dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích byla kontrola krevního tlaku dosažena u signifikantně více pacientů ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem/hydrochlorothiazidem v dávce 16mg/12,5 mg jednou denně, než ve skupině léčené kombinací losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg jednou denně.

Ve dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích byl výskyt nežádoucích účinků, obzvláště kašle, při léčbě kandesartan-cilexetilem/hydrochlorothiazidem nižší než při léčbě kombinací ACE inhibitorů a hydrochlorothiazidu.

Ve dvou klinických studiích (randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných paralelních skupin) zahrnujících 275, respektive 1 524 randomizovaných pacientů, měla kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg za následek snížení krevního tlaku o 22/15 mmHg, respektive o 21/14 mmHg a byla signifikantně účinnější než příslušné samostatné látky.

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii paralelních skupin s 1 975 randomizovanými pacienty, kteří nebyli dostatečně kontrolováni dávkou 32 mg kandesartan-cilexetilu jednou denně, mělo přidání hydrochlorothiazidu 12,5 mg nebo 25 mg za následek další snížení krevního tlaku. Kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/25 mg byla signifikantně účinnější než kombinace 32 mg/12,5 mg, celkové průměrné snížení krevního tlaku bylo 16/10 mmHg, respektive 13/9 mmHg.

Kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid je u pacientů stejně účinná bez ohledu na věk nebo pohlaví.

V současné době nejsou k dispozici údaje o použití kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid u pacientů s renálním onemocněním/nefropatií, sníženou funkcí levé komory/městnavým srdečním selháním a u pacientů po infarktu myokardu.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a

zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podávání kandesartan-cilexetilu a hydrochlorothiazidu nemělo vzájemně klinicky významný účinek na farmakokinetiku druhé složky.

Absorpce a distribuce

Kandesartan-cilexetil

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na aktivní látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je absolutní biologická dostupnost asi 40 %.

Relativní biologická dostupnost po perorálním podání tablet ve srovnání s perorálním roztokem je asi 34 % s velmi malou variabilitou. Střední hodnota maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) se dosahuje za 3 až 4 hodiny po užití tablety. V terapeutickém rozmezí se plazmatické koncentrace kandesartanu zvyšují lineárně s dávkou.

Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky kandesartanu v závislosti na pohlaví. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací kandesartanu v závislosti na čase (AUC) není příjmem potravy významně ovlivněna.

Kandesartan je z více než 99 % vázán na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se po perorálním podání rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu s absolutní biologickou dostupností přibližně 70 %. Současný příjem potravy zvyšuje absorpci o asi 15 %.

Biologická dostupnost se může snižovat u pacientů se srdečním selháním a výraznými edémy.

Hydrochlorothiazid se asi ze 60 % váže na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 0,8 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Kandesartan-cilexetil

Kandesartan je eliminován převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře je metabolizován v játrech (CYP2C9). Dostupné interakční studie neukazují žádný vliv na CYP2C9 a CYP3A4.

Podle výsledků in vitro se předpokládá, že by se v podmínkách in vivo neměla vyskytnout interakce s léčivými, jejichž metabolismus závisí na izoenzimech cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Eliminací biologický poločas kandesartanu ($t_{1/2}$) je asi 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází k akumulaci. Po podání kandesartan-cilexetilu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se poločas kandesartanu nemění (asi 9 hodin). Po opakovaných dávkách kombinace nedochází ve srovnání s monoterapií k dodatečné akumulaci kandesartanu.

Celková plasmatická clearance kandesartanu je asi 0,37 ml/min/kg, přičemž renální clearance je asi 0,19 ml/min/kg. Na renální eliminaci kandesartanu se podílí jak glomerulární filtrace, tak aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání ^{14}C -značeného kandesartan-cilexetilu je asi 26 % dávky vyloučeno močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolit, zatímco 56 % dávky se zjistí ve stolici jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolit.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se nemetabolizuje a je téměř úplně vyloučen v nezměněné formě glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Eliminační biologický poločas hydrochlorothiazidu ($t_{1/2}$) je asi 8 hodin. V průběhu 48 hodin se eliminuje močí asi 70 % podané dávky. Po podání hydrochlorothiazidu v kombinaci s kandesartan-cilexetilem se poločas hydrochlorothiazidu nemění (asi 8 hodin). Po opakovaných dávkách kombinace nedochází ve srovnání s monoterapií k dodatečné akumulaci hydrochlorothiazidu.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Kandesartan-cilexetil

U starších osob (nad 65 let věku) se ve srovnání s mladými lidmi zvyšuje hodnota $C_{\max}$, resp. AUC kandesartanu o 50 %, resp. 80 %. Nicméně vliv podané dávky kandesartan-cilexetilu/hydrochlorothiazidu na krevní tlak i incidenci výskytu nežádoucích účinků je u starších a mladších pacientů podobný (viz bod 4.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se při opakovaném podání zvyšují hodnoty $C_{\max}$ a AUC asi o 50 %, resp. 70 %, nicméně terminální $t_{1/2}$ v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin změněn nebyl. Odpovídající změny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly přibližně 50 %, resp. 110 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je terminální $t_{1/2}$ dvakrát delší. Farmakokinetika kandesartanu u hemodialyzovaných pacientů je podobná jako u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Ve dvou studiích, které zahrnovaly pacienty s mírnou až středně závažnou jaterní nedostatečností, bylo zvýšení AUC kandesartanu asi o 20 % v jedné studii a o 80 % ve druhé studii (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou jaterní nedostatečností nejsou zkušenosti.

Hydrochlorothiazid

U pacientů s poruchou funkce ledvin je terminální $t_{1/2}$ hydrochlorothiazidu prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U kombinace nebyly v porovnání s každou ze složek zjištěny žádné kvalitativně nové skutečnosti ohledně toxicity. V předklinických bezpečnostních studiích vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myši, potkanů, psů a opic. Kandesartan působil redukcí parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit).

Kandesartan vyvolal účinky na ledviny (jako např. regenerace, dilatace a basofilie tubulů, zvýšení plasmatických koncentrací močoviny a kreatininu), které mohou být sekundární v důsledku hypotenze, vedoucí k narušení renální perfuze. Přidání hydrochlorothiazidu zvyšuje nefrotoxicitu kandesartanu. Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu a mají jen malý klinický význam.

V pokročilých stádiích těhotenství byla u kandesartanu pozorována fetotoxicita. Přidání hydrochlorothiazidu signifikantně neovlivnilo výsledky fetálních vývojových studií na potkanech, myších nebo králících (viz bod 4.6).

Kandesartan i hydrochlorothiazid vykazují při podání velmi vysokých dávek genotoxickou aktivitu. Údaje z *in vitro* a *in vivo* genotoxických testů naznačují, že je nepravděpodobné, aby kandesartan a hydrochlorothiazid za klinických podmínek vykazovaly mutagenní nebo klastogenní aktivitu.

U žádné ze sloučenin nebyla prokázána kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 8 mg/12,5 mg:
mannitol (E421)
kukuřičný škrob
kopovidon (K25-31)
glycerol 85%
magnesium-stearát

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 16 mg/12,5 mg:
mannitol (E421)
kukuřičný škrob
kopovidon (K25-31)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
glycerol 85%
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

8 mg/12,5 mg tablety, OPA/Al/PVC-Al blistr se 14, 30 nebo 56 tabletami.

16 mg/12,5 mg tablety, OPA/Al/ PVC-Al blistr se 14, 30 nebo 56 tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 8 mg/12,5 mg: 58/269/15-C
Candesartan/Hydrochlorothiazide Swyssi 16 mg/12,5 mg: 58/270/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 9. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.3.2024