

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 16 mg/12,5 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartan cilexetilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 72,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Broskyňová škvritá oválna bikonvexná tableta s deliacou ryhou na obidvoch stranách.

Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz je indikovaný na:

- liečbu primárnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný monoterapiou kandesartan cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz je jedna tableta raz denne.

Odporúča sa vytitrovať dávku jednotlivých zložiek (kandesartan cilexetilu a hydrochlórtiazidu). V klinicky vhodných prípadoch sa môže zvažiť priama zmena z monoterapie na podávanie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz. Odporúča sa vytitrovať dávku kandesartan cilexetilu pred zmenou liečby z monoterapie hydrochlórtiazidom. Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa má používať u pacientov, ktorých krvný tlak nie je optimálne kontrolovaný kandesartan cilexetilom alebo monoterapiou hydrochlórtiazidom.

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

##### Osobitné skupiny pacientov

###### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

#### *Deplécia intravaskulárneho objemu*

U pacientov s rizikom vzniku hypotenzie, akými sú pacienti s možnou depléciou cirkulujúceho objemu, sa odporúča titrácia dávky kandesartan cilexetilu (odporúčaná iniciálna dávka kandesartan cilexetilu je 4 mg).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy tela, Body Surface Area BSA), sa odporúča titrácia dávky. Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy tela) (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernym až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene sa odporúča titrácia dávky kandesartan cilexetilu. Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo s cholestázou (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz u detí a dospelých od narodenia do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne.

Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa môže užívať nezávisle od príjmu potravy.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

Nie sú nijaké klinicky významné interakcie medzi hydrochlórtiazidom a potravou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na deriváty sulfónamidových liečiv. Hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy tela).
- Ťažká porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Refraktérna hypokaliémia a hyperkalcémia.
- Dna.
- Súbežné používanie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz 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> plochy tela) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a 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. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Podobne ako u iných liečiv inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, u vnímavých pacientov, liečených Candesartan/Hydrochlorotiazidom Sandoz, sa dajú očakávať zmeny vo funkcii obličiek (pozri časť 4.3).

### *Transplantácia obličiek*

S podávaním Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz pacientom po transplantácii obličky sú zatiaľ iba obmedzené skúsenosti.

### *Stenóza renálnej artérie*

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

### *Deplécia intravaskulárneho objemu*

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo sodíkovou depléciou môže dôjsť k vzniku symptomatickej hypotenzie, podobne ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón. Z uvedeného dôvodu sa Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz odporúča podávať až po úprave tohto stavu.

### *Anestézia a chirurgický výkon*

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

### *Porucha funkcie pečene*

Tiazidy sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene, alebo s progredujúcimi pečennými ochoreniami, pretože už mierna zmena rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať hepatálnu kómu. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s podávaním Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz pacientom s poruchou funkcie pečene.

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

Podobne, ako je tomu aj u iných vazodilatancií, zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s hemodynamicky závažnou aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

### *Primárny hyperaldosteronizmus*

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na liečbu antihypertenzívami, pôsobiacimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón.

Preto sa u týchto pacientov neodporúča podávať Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz.

### *Nerovnováha elektrolytov*

V primeraných intervaloch sa majú vykonávať pravidelné stanovenie hladiny elektrolytov v sére. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, 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 prítomnej žľazy sa má podávanie tiazidov vysadiť.

V závislosti od dávky, hydrochlórtiazid zvyšuje vylučovanie draslíka močom, čo môže mať za následok vznik hypokaliémie. Zdá sa, že tento účinok hydrochlórtiazidu je menej zjavný v kombinácii s kandesartan cilexetilom. Riziko hypokaliémie môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s brisknou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí sú súbežne liečení kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH).

Liečba s kandesartan cilexetilom môže spôsobiť hyperkaliémiu hlavne u pacientov so srdcovým zlyhaním a/alebo poruchou funkcie obličiek. Súbežné podávanie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz a ACE inhibítorov, aliskirenu, draslík šetriacich diuretík, liekov obsahujúcich draslík, náhrad

solí obsahujúcich draslík, alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie draslíka (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol) môže viesť k zvýšeniu koncentrácie draslíka v sére. Sledovanie draslíka sa má vykonávať podľa potreby. Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčička do moču, čo môže viesť k hypomagneziémii.

#### *Metabolické a endokrinné účinky*

Liečba tiazidovými diuretikami môže znížiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetických liekov vrátane inzulínu. Počas liečby tiazidovými liekmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov sa dáva do súvislosti s liečbou tiazidovými diuretikami. V dávkach, ktoré obsahuje Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz, 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 diuretik 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.

#### *Nemelanómová rakovina kože*

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

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

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

Lieky obsahujúce sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť 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 užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfónamid alebo penicilín.

#### *Intestinálny angioedém*

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane kandesartanu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba kandesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

#### *Všeobecné upozornenia*

U pacientov, ktorých cievy tonus a funkcie obličiek závisia hlavne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inými liekmi ovplyvňujúcimi tento systém vrátane AIIIRA bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou,

oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek. Možnosť podobného pôsobenia blokátorov receptora angiotenzínu II sa nemôže vylúčiť. Tak ako pri všetkých antihypertenzívach, excesívne zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s aterosklerotickým cerebróvaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

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

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

Antihypertenzný účinok Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz sa môže zvýšiť ďalšími antihypertenzívami.

#### *Akútna respiračná toxicita*

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### *Osobitné upozornenia týkajúce sa pomocných látok*

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

#### *Gravidita*

AIIRA 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 AIIRA musí byť okamžite ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Užívanie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz môže mať za následok pozitívne výsledky v antidopingových testoch, vzhľadom na obsah hydrochlórtiazidu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických farmakokinetických štúdiách sa skúmali možné interakcie s warfarínom, digoxínom, perorálnymi kontraceptívami (t.j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamidom a nifedipínom. V týchto štúdiách sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie.

Účinok hydrochlórtiazidu na depléciu draslíka môže byť zvýšený súbežným podávaním iných liečiv, ktoré majú spojitosť s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (t.j. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, penicilín G sodná soľ, deriváty kyseliny salicylovej, steroidy, ACTH).

Súbežné podávanie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz a draslík šetriacich diuretík, draslíkových doplnkov, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol), môže zvyšovať koncentrácie draslíka v sére. V prípade potreby sa má vykonať monitorovanie hladín draslíka (pozri časť 4.4).

Hypokaliémia a hypomagneziémia spôsobená diuretikami zvyšuje možnosť prípadného kardiotoxického účinku srdcových glykozidov a antiarytmík. Odporúča sa pravidelná kontrola hladiny draslíka v sére, ak sa Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz používa v kombinácii s takýmito liekmi a nasledovnými liekmi, ktoré by mohli indukovať *torsades de pointes*:

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

Pri súbežnom podaní lítia s ACE inhibítormi alebo hydrochlórtiazidom sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a jeho toxicita. Podobný účinok sa zaznamenal s AIIIRA. Použitie kandesartanu a hydrochlórtiazidu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia potrebná, odporúča sa starostlivo sledovať koncentrácie lítia v sére.

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

Ako u ACE inhibítorov, súbežné užívanie AIIIRA a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s už predtým existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Diuretický, nátriuretický a antihypertenzný účinok hydrochlórtiazidu je znížený pri súbežnom podávaní NSAID.

Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená cholestipolom alebo cholestyramínom.

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

Tiazidy 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 betablokátorov a diazoxidu.

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

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

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

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

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

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

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

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

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

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

*Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRA):*

Použitie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra nie je presvedčivý, malé zvýšenie rizika však nie je možné vylúčiť. Kým nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak dôjde k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky.

Dojčatá matiek, ktoré užívali AIIRA, sa majú dôkladne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Hydrochlórtiazid*

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s používaním hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách nie sú postačujúce.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže zhoršiť fetoplacentárnu perfúziu a môže vyvolať fetálne a neonatálne účinky ako ikterus, poruchu rovnováhy elektrolytov a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii z dôvodu rizika zníženého objemu plazmy a placéntarnej hypoperfúzie bez prospešného účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri esenciálnej hypertenzii u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých prípadov, pri ktorých by sa nemohla použiť žiadna iná liečba.

### Dojčenie

*Antagonisty receptora pre angiotenzín II (AIIRA)*

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o použití Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz počas dojčenia, Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa neodporúča a alternatívne liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia sú vhodnejšie, obzvlášť pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúcich intenzívnu diurézu môžu potlačiť produkciu mlieka. Použitie Candesartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz sa počas dojčenia neodporúča.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Candesartan/Hydrochlorotiazidom Sandoz sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Nežiaduce účinky získané z klinických štúdií s kandesartan cilexetilom/hydrochlórtiazidom boli limitované na tie, ktoré boli predtým hlásené pri samotnom kandesartan cilexetile a/alebo hydrochlórtiazide.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh. V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce reakcie s kandesartan cilexetilom definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartan 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 ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea, intestinálny angioedém
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, urtikária, pruritus
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 renálneho zlyhania u citlivých pacientov (pozri časť

		4.4)
--	--	------

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie s monoterapiou hydrochlórtiazidom zvyčajne s dávkami 25 mg alebo vyššími.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia, aplastická anémia, útlm kostnej drene, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperglykémia, hyperurikémia, elektrolytová nerovnováha (vrátane hyponatriémie a hypokaliémie)
Psychické poruchy	Zriedkavé	Poruchy spánku, depresia, nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté zriedkavé	Závraty, vertigo parestézia
Poruchy oka	Zriedkavé Neznáme	Prechodné rozmazané videnie Choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	Menej časté Zriedkavé	Posturálna hypotenzia Nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
	Veľmi zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Anorexia, strata chuti do jedenia, podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha
	Zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, urtikária, fotosenzitívne reakcie
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza
	Neznáme	Systémový lupus erythematosus, kožný lupus erythematosus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Svalové spazmy
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Zriedkavé	Glykozúria Renálna dysfunkcia a intesrticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Zriedkavé	Únava Horúčka

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Zriedkavé	Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov Zvýšenie koncentrácií dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu
----------------------------------	--------------------	--

\*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

### *Príznaky*

Na základe farmakologických účinkov lieku sa dá usudzovať, že hlavnými prejavmi predávkovania kandesartan cilexetilom môžu pravdepodobne byť hypotenzia a závrat. V jednom prípade predávkovania (672 mg kandesartan cilexetilu) prebehlo zotavenie pacienta bez ťažkostí.

Hlavným príznakom predávkovania hydrochlórtiazidom je náhla strata tekutín a elektrolytov. Prítomné sú symptómy ako závrat, hypotenzia, smäd, tachykardia, komorové poruchy rytmu, sedácia/poruchy vedomia, môžu vzniknúť aj svalové kŕče.

### *Liečba*

O liečbe predávkovania Candesartan/Hydrochlorotiazidom Sandoz 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 sa má uložiť na chrbát s dolnými končatinami zdvihnutými nad podložku. Ak to nepostačuje, je nutné doplniť objem plazmy napr. infúziou izotonického fyziologického roztoku. Skontrolovať, a ak je potrebné, upraviť hladiny sérových elektrolytov a acidobázu. Ak sa uvedenými opatreniami nepodarí hypotenziu zvládnuť, môžu sa podať sympatomimetické lieky.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká  
ATC kód: C09DA06

#### Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je primárny vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý má významnú úlohu v patofyziológii hypertenzie a iných kardiovaskulárnych ochorení. Okrem toho má dôležitý význam v patogenéze orgánovej hypertrofie a poškodenia cieľového orgánu. Najdôležitejšie fyziologické účinky angiotenzínu II, akými sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí, stimulácia rastu buniek, sú sprostredkované 1. typom receptora (AT1).

#### Farmakodynamické účinky

Kandesartan cilexetil je rýchlo sa konvertujúcim prekursorom liečiva kandesartan. Tento proces prebieha v dôsledku hydrolyzy esteru počas vstrebávania v gastrointestinálnom trakte. Kandesartan je AIRAI, selektívny voči AT1 receptorom, na ktoré sa pevne viaže a z ktorých sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan nemá vplyv na ACE, alebo iné enzymatické systémy zvyčajne spájané s použitím ACE inhibítorov. Vzhľadom na chýbanie účinku na degradáciu kinínov alebo na metabolizmus iných látok, ako je substancia P, nie je pravdepodobné, že by AIRAI 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 a iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnych regulačných procesoch. Antagonizmus AT1 receptora má za následok na dávke závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, ako aj koncentrácií angiotenzínu I a angiotenzínu II, a zníženie koncentrácie plazmatického aldosterónu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinok kandesartan cilexetilu, podávaného raz denne v dávke 8-16 mg (priemerne 12 mg) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu bol hodnotený v randomizovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 4937 starších pacientov (vek 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. Pri primárnych koncových ukazovateľoch, závažných kardiovaskulárnych príhodách (kardiovaskulárna mortalita, ischemická mozgová príhoda a infarkt myokardu bez smrteľných následkov), sa nezistili štatisticky významné rozdiely. Vyskytlo sa 26,7 prípadov na 1000 pacientorokov v skupine pacientov, ktorí užívali kandesartan v porovnaní s 30 prípadmi na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06, p=0,19).

Hydrochlórtiazid inhibuje aktívnu reabsorpciu sodíka, hlavne v distálnom tubule a podporuje vylučovanie sodíka, chloridov a vody. Vylučovanie draslíka a horčíka obličkami sa zvyšuje v závislosti od dávky, zatiaľ čo vápnik sa vo väčšom rozsahu reabsorbuje. Hydrochlórtiazid znižuje objem plazmy a extracelulárnych tekutín, znižuje srdcový výdaj a krvný tlak. Počas dlhodobej liečby prispieva znížená periférna rezistencia k poklesu tlaku krvi.

Rozsiahle klinické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko výskytu kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Kandesartan a hydrochlórtiazid majú aditívny antihypertenzný účinok.

U pacientov s vysokým krvným tlakom kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid spôsobuje na dávke závislé a dlhotrvajúce zníženie arteriálneho krvného tlaku bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nebol zistený žiadny náznak závažnej alebo vystupňovanej hypotenzie po podaní prvej dávky, ani „rebound“ fenomén po vysadení liečby. Po podaní jednorazovej dávky kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazidu, začiatok antihypertenzného účinku vo všeobecnosti nastane v priebehu dvoch hodín. Pri nepretržitej liečbe sa maximálne zníženie tlaku krvi obyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov a udržuje sa počas dlhodobej liečby. Liečba kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazidom v dávkovaní raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie tlaku krvi počas 24-hodín s malou zmenou pomeru minimum/maximum účinku počas dávkovacieho intervalu. V dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdií, kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazid 16 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne znižoval tlak krvi štatisticky významne viac ako kombinácia losartan/hydrochlórtiazid 50 mg/12,5 mg podaný jedenkrát denne.

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

V dvoch klinických skúšaní (randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrované, s paralelnou skupinou) zahŕňajúcich 275 a 1524 randomizovaných pacientov kombinácia kandesartan cilexetilu /hydrochlórtiazidu 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg mali za následok redukciu krvného tlaku na 22/15 mmHg pre nižšiu dávku a na 21/14 mmHg pre vyššiu dávku a boli signifikantne účinnejšie než samotné zložky.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnou skupinou u 1975 randomizovaných pacientov neoptimálne kontrovaných kandesartan cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne malo pridanie 12,5 mg alebo 25 hydrochlórtiazidu za následok ďalšiu redukciu krvného tlaku. Kombinácia kandesartan cilexetilu 32 mg/25 mg bola signifikantne účinnejšia než kombinácia 32 mg/12,5 mg, pričom priemerná redukcia krvného tlaku bola 16/10 mmHg pre dávku 32 mg/25 mg a 13/9 mmHg pre dávku 32 mg/12,5 mg.

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

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

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

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie 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 kandesartan cilexetilu a hydrochlórtiazidu nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku oboch liekov.

### Absorpcia a distribúcia

#### *Kandesartan cilexetil*

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

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

#### *Hydrochlórtiazid*

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

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

### Biotransformácia a eliminácia

#### *Kandesartan cilexetil*

Kandesartan sa prevažne vylučuje do moču a do žlče v nezmenenej forme, iba v menšom rozsahu sa eliminuje prostredníctvom pečenejho metabolizmu (CYP2C9). Dostupné interakčné skúšky nepoukazujú na účinok CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov *in vitro* sa neočakáva, že by došlo *in vivo* k interakcii s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý na izoenzýmoch CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 cytochrómu P450. 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/hydrochlórtiazid. V porovnaní s monoterapiou nedochádza ani v kombinovanej liečbe ku kumulácii kandesartanu pri opakovanom podaní.

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

#### *Hydrochlórtiazid*

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

### Osobitné skupiny pacientov

### *Kandesartan cilexetil*

U starších osôb (nad 65 rokov) sú hodnoty  $C_{max}$  a AUC kandesartanu zvýšené približne o 50 % a 80 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s mladšími jedincami. Odpoveď tlaku krvi a výskyt nežiaducich účinkov po podaní danej dávky kandesartan cilexetil/hydrochlórtiazidu mladým a starším pacientom sú však podobné (pozri časť 4.2).

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa po opakovanom podaní kandesartanu pozorovali zvýšené hodnoty  $C_{max}$  a AUC kandesartanu o 50 % a 70 %, v uvedenom poradí, avšak terminálny polčas  $t_{1/2}$  sa nezmenil. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli tieto parametre zvýšené o 50 % a 110 %, v uvedenom poradí; terminálny polčas  $t_{1/2}$  bol približne dvojnásobný. Farmakokinetika u pacientov, ktorí sa podrobujú hemodialýze, je podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. V dvoch štúdiách u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie 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 ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

### *Hydrochlórtiazid*

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neboli zaznamenané žiadne kvalitatívne nové toxikologické nálezy pri kombinácii liečiv v porovnaní s nálezmi, ktoré sa pozorovali u jednotlivých komponentov. V predklinických bezpečnostných štúdiách vykazoval kandesartan, podaný vo vysokých dávkach, účinky na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsobil redukcii parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (regenerácia, dilatácia a bazofília tubulov; zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) vyvolané kandesartanom môžu byť sekundárne v dôsledku hypotenzie, vedúcej k alterácii renálnej perfúzie. Pridanie hydrochlórtiazidu zosilňuje nefrotoxicitu kandesartanu. Navyše, kandesartan vyvoláva hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu a majú len malý klinický význam.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
(kukuričný) škrob  
povidón K30  
karagénan (E 407)  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
červený oxid železitý (E 172)  
žltý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Časť použiteľnosti po prvom otvorení fľaše:

3 mesiace

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení fľaše:

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení fľaše, pozri v časti 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blister s vysúšadlom: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 alebo 105 tabliet.

Al/Al blister s jednotlivou dávkou s vysúšadlom: 50x1 tableta.

HDPE fľaša s PP viečkom a vysúšadlom: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 alebo 250 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Lublana

Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0114/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 8. marec 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. november 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026