

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan HCT Swyssi, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan HCT Swyssi, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletko o mocy 8 mg + 12,5 mg zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Każda tabletko o mocy 16 mg + 12,5 mg zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Candesartan HCT Swyssi, 8 mg + 12,5 mg: białe lub prawie białe, owalne, dwustronnie wypukłe (~ 9,5 x 4,5 mm) niepowlekane tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Candesartan HCT Swyssi, 16 mg + 12,5 mg: brzoskwińowe, owalne, dwustronnie wypukłe (~ 9,5 x 4,5 mm) niepowlekane tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candesartan HCT Swyssi wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Candesartan HCT Swyssi to jedna tabletko raz na dobę.

Zaleca się dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi. Zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany z monoterapii hydrochlorotiazydem. Produkt Candesartan HCT Swyssi można stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem albo podczas stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi w mniejszej dawce (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 5.1).

Optymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się zwykle w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, takich jak pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu (można rozważyć zastosowanie dawki początkowej 4 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W tej grupie pacjentów preferuje się stosowanie diuretyków pętlowych zamiast diuretyków tiazydowych. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min/1,73 m² pc.) zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu u tych pacjentów wynosi 4 mg).

Stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² pc.), patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg).

Stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Candesartan HCT Swyssi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Candesartan HCT Swyssi można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Nie ma istotnej klinicznie interakcji między hydrochlorotiazylem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na pochodne sulfonamidów. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² pc.).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Hipokaliemia i hiperkalcemia oporna na leczenie.
- Dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi i produktów leczniczych zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek/ stan po przeszczepieniu nerki

W tej grupie pacjentów preferowane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Jeśli produkt Candesartan HCT Swyssi jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek, zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego. Brak danych dotyczących stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego do czasu wyrównania tych niedoborów stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi nie jest zalecane.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych AIIIRA może wystąpić niedociśnienie tętnicze na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może być tak znaczne, że wymaga dożylnego podania płynów i (lub) leków o działaniu presyjnym.

Zaburzenia czynności wątroby

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które hamują układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się u nich stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Leki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia w moczu, co może powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu w moczu w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazidu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów, którzy przyjmują doustnie niedostateczną ilość elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyną sodową) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, jeśli produkt Candesartan HCT Swyssi jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE.

Nie zaleca się również leczenia skojarzonego trzema preparatami - inhibitorem ACE, antagonistą receptora mineralokortykoidowego i kandesartanem. Stosowanie takiego skojarzenia powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, ze ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego.

Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania leków tiazydowych może ujawnić się utajona cukrzyca. Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów. W przypadku dawek zawartych w produkcie Candesartan HCT Swyssi obserwowano tylko znikome działanie. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i u pacjentów podatnych mogą wywołać dnę moczanową.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi u pacjenta, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc ekspozycyjnych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, w tym AIIRA, wiązało się z nagłym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, azotemią, skąpomoczem lub (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest jednak większe u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Candesartan HCT Swyssi może być nasilone przez inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada jest bezwzględnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania farmakokinetyki dotyczyły warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradiolu z lewonorgestrellem), glibenklamidu i nifedypiny. W badaniach tych nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd pogłębi się pod wpływem innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych nieoszczędzających potasu, leków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny benzylowej, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu Candesartan HCT Swyssi i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyny sodowej) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyjają potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwarrytmicznych. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Candesartan HCT Swyssi stosowany jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi, a także z następującymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*:

- leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwarrytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid)
- niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazydem opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i związane z tym działanie toksyczne. Podobne działanie opisywano również podczas stosowania AIIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazylu z litem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIIRA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) oraz niewybiórcze NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone wymaga ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia

skojarzonego i następnie okresowo.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilić działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia jego wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i spowolnienie opróżniania żołądka.

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Tiazydy zmniejszają nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Jednoczesne spożycie alkoholu, zastosowanie barbituranów lub leków znieczulających może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w stopniu, który wykluczałby ich działanie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Jednoczesne stosowanie z baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub neuroleptykami może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może wywołać niedociśnienie tętnicze.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Nie zaleca się stosowania AIIRA w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków.

Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na antagonistów receptora angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm jego działania farmakologicznego sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczno-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i niedostatecznej perfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu Candesartan HCT Swyssi w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania. Zaleca się alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza, gdy karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Candesartan HCT Swyssi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych na temat potencjalnego wpływu substancji czynnych - kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie

maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn trzeba pamiętać, że w trakcie leczenia produktem Candesartan HCT Swyssi mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem były łagodne i przemijające. Częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem (2,3-3,3%) i w grupie placebo (2,7-4,3%).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem działania niepożądane ograniczały się do działań obserwowanych uprzednio podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazydu.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczej analizie danych z badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu określono na podstawie ich częstości w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl o co najmniej 1% większej niż w grupie placebo.

Częstości stosowane w tabelach w punkcie 4.8 określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/obwodowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane hydrochlorotiazydu w monoterapii, stosowanego zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające nieostre widzenie
	Częstość nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Ostra niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (z cholestazą wewnątrzwątrobową)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, uczynnienie tocznia rumieniowatego skórny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Cukromocz
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów
	Rzadko	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu cyleksetylu może być objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjenta do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest szybka utrata płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować takie objawy, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, pragnienie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu serca, nadmierne uspokojenie i (lub) zaburzenia świadomości oraz kurcze mięśni.

Postępowanie

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Candesartan HCT Swyssi. Zaleca się jednak następujące postępowanie:

Jeśli jest to wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową przez podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu w infuzji dożylniej. Należy sprawdzić i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki o działaniu sympatykomimetycznym.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Nie wiadomo, w jakim stopniu usuwany jest tą metodą hydrochlorotiazyd.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki,
kod ATC: C09DA06

Angiotensyna II jest najważniejszym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne. Odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu krążenia. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej i pobudzanie wzrostu komórek, zachodzą za pośrednictwem receptora typu I (AT₁).

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego zostaje szybko przekształcony w procesie hydrolizy estru do substancji czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest AIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT₁, z którym wiąże się ściśle i powolnie dysocjuje z połączenia, nie wykazując aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny ani innych układów enzymatycznych związanych zazwyczaj ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponieważ AIIRA nie wpływają na rozpad kinin ani na metabolizm innych substancji (np. substancji P), występowanie kaszlu podczas stosowania leków z tej grupy jest mało prawdopodobne. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu z inhibitorami ACE, częstość kaszlu była mniejsza w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych

receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności reniny, stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce od 8 do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku 80 lat i powyżej), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly).

Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz, w razie potrzeby, inne leki przeciwnadciśnieniowe. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan i ze 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, p=0,19).

Hydrochlorotiazyd hamuje czynne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w dystalnych kanalikach nerkowych oraz zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast wapń podlega w większym stopniu wchłanianiu zwrotnemu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu zewnątrzkomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Duże badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt Candesartan HCT Swyssi powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększenia częstości pracy serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Candesartan HCT Swyssi początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje na ogół w ciągu 2 godzin.

Jeśli lek podawany jest w sposób stały, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się ono podczas długotrwałego leczenia.

Produkt Candesartan HCT Swyssi podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 16 mg + 12,5 mg podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze znacząco silniej i zapewniał kontrolę ciśnienia u istotnie większej liczby pacjentów niż podawany raz na dobę produkt złożony zawierający losartan z hydrochlorotiazylem w dawce 50 mg + 12,5 mg.

W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas leczenia kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w porównaniu ze stosowaniem produktów złożonych zawierających inhibitor konwertazy angiotensyny z hydrochlorotiazylem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych) z udziałem, odpowiednio, 275 i 1524 randomizowanych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawkach 32 mg+12,5 mg i 32 mg+25 mg zmniejszało ciśnienie tętnicze o odpowiednio 22/15 mmHg i 21/14 mmHg i było znacząco bardziej skuteczne niż poszczególne substancje czynne stosowane pojedynczo.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych, z udziałem 1975 randomizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodanie hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu w dawce 32 mg+25 mg było znacząco bardziej skuteczne niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg+12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem jest niezależna od wieku i płci pacjenta.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazydu u pacjentów z chorobą nerek/ nefropatią, zaburzoną czynnością lewej komory/ zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do substancji czynnej, kandesartanu.

Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnego roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem

doustnym wynosi około 34%, z bardzo małą zmiennością. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) uzyskiwane jest po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki.

Stężenia kandesartanu w surowicy zwiększają się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w przedziale dawek terapeutycznych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie zmienia znacząco pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a jego całkowita biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%. Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami.

Wiązanie hydrochlorotiazylu z białkami wynosi około 60%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią. Tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (przez izoenzym CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4.

Na podstawie badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji *in vivo* z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 układu cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie kumuluje się po wielokrotnym dawkowaniu. Podanie kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem nie zmienia okresu półtrwania kandesartanu (około 9 godzin). Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie nerkowe kandesartanu zachodzi zarówno na drodze przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydalania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki wydalane jest w moczu w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu. W kale około 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i zostaje wydalony prawie całkowicie w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydalania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) hydrochlorotiazylu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydala się w moczu w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazylu pozostaje niezmieniony (około 8 godzin) po jednoczesnym podaniu kandesartanu cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazylu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z monoterapią.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetylu

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się o około 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednak reakcja ciśnienia tętniczego i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki produktu Candesartan HCT Swyssi są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek wartości C_{max} i AUC kandesartanu

zwiększały się podczas wielokrotnego dawkowania odpowiednio o około 50% i 70%. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) nie zmieniał się jednak w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zmiany C_{max} i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Końcowy okres półtrwania wydłużał się prawie dwukrotnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów poddawanych hemodializoterapii farmakokinetyka kandesartanu była podobna, jak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększenie średniej wartości AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hydrochlorotiazyd

Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) hydrochlorotiazylu wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono nowych działań toksycznych produktu złożonego, różniących się jakościowo od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. W badaniach nieklinicznych kandesartan stosowany w monoterapii w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki i parametry czerwonych krwinek. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu).

Wpływ kandesartanu na nerki (tj. zwyrodnienie, poszerzenie i obecność wałeczków zasadochłonnych w kanalikach nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, prowadzącego do zmian przepływu krwi przez nerki. Dołączenie hydrochlorotiazylu zwiększa działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znaczenie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano toksyczne działanie kandesartanu na płód w późnym okresie ciąży.

Dodanie hydrochlorotiazylu nie wpływało znacząco na wynik badań dotyczących wpływu na rozwój płodu u szczurów, myszy i królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne w bardzo dużych stężeniach (dawkach).

Dane z badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w dawkach stosowanych w warunkach klinicznych kandesartan i hydrochlorotiazyd nie mają aktywności mutagennej ani klastogennej.

W przypadku obu składników nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Każda tabletko o mocy 8 mg + 12,5 mg zawiera:

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Kopowidon (K25-31)

Glicerol

Magnezu stearynian

Każda tabletko o mocy 16 mg + 12,5 mg zawiera:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kopowidon (K25-31)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Glicerol
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg + 12,5 mg, tabletki: 23177
16 mg + 12,5 mg, tabletki: 23178

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

8 mg + 12,5 mg, tabletki: 2016.05.12
16 mg + 12,5 mg, tabletki: 2016.05.12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05, 2018