

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Candesartan HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg comprimate  
Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### Candesartan HCT Swyssi 8 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat Candesartan HCT Swyssi conține candesartan cilexetil 8 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

#### Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat Candesartan HCT Swyssi conține candesartan cilexetil 16 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele Candesartan HCT Swyssi 8/12.5 mg sunt de culoare albă sau aproape albă, ovale, biconvexe (~9,5 x 4,5 mm), cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatele Candesartan HCT Swyssi 16/12.5 mg sunt de culoarea piersicii, ovale, biconvexe (~9,5 x 4,5 mm), cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Candesartan HCT Swyssi este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapia cu candesartan cilexetil sau monoterapia cu hidroclorotiazidă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată de Candesartan HCT Swyssi este de un comprimat, o dată pe zi.

Se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare substanță activă în parte (candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare trecerea de la monoterapie la administrarea Candesartan HCT Swyssi. Se recomandă stabilirea treptată a dozei de candesartan cilexetil atunci când se face trecerea de la monoterapia cu hidroclorotiazidă. Candesartan HCT Swyssi poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapia cu candesartan cilexetil, monoterapia cu hidroclorotiazidă sau monoterapia cu Candesartan HCT Swyssi care conține substanțele active la cele mai mici doze.

Efectul antihipertensiv se obține de cele mai multe ori în decurs de 4 săptămâni de la începerea tratamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

#### *Pacienți cu depleție volemică*

Se recomandă stabilirea treptată a dozei de candesartan cilexetil la pacienții cu risc de hipotensiune arterială, cum sunt pacienții cu suspiciune de depleție volemică (pentru acești pacienți, se poate lua în considerare o doză inițială de 4 mg candesartan cilexetil).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La această grupă de pacienți este de preferat administrarea diureticelor de ansă în locul tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance creatinină  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală) se recomandă ca doza de candesartan cilexetil să fie crescută gradat, înainte de trecerea la Candesartan HCT Swyssi (la acești pacienți se recomandă o doză inițială de 4 mg candesartan cilexetil).

Candesartan HCT Swyssi este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală) (vezi pct. 4.3).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată se recomandă ca doza de candesartan cilexetil să fie crescută gradat, anterior trecerii la administrarea Candesartan HCT Swyssi (doza inițială recomandată la acești pacienți este de 4 mg candesartan cilexetil).

Candesartan HCT Swyssi este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Candesartan HCT Swyssi nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea la această grupă de pacienți.

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Candesartan HCT Swyssi poate fi administrat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

Nu există interacțiuni semnificative clinic între hidroclorotiazidă și alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la derivații de sulfonamidă. Hidroclorotiazida este un derivat de sulfonamidă.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)

- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafața corporală)
- Insuficiență hepatică severă și/sau coleastăz
- Hipokaliemie refractară la tratament și hipercalcemie
- Gută

Administrarea concomitentă de Candesartan HCT Swyssi cu medicamente ce conțin aliskiren, este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### *Insuficiență renală/transplant renal*

La această grupă de pacienți este de preferat administrarea diureticelor de ansă în locul tiazidelor. Dacă se utilizează Candesartan HCT Swyssi la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatice de potasiu, creatinină și acid uric.

Nu există experiență privind utilizarea Candesartan HCT Swyssi la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal.

##### *Stenoză de arteră renală*

Alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând antagoniștii receptorilor angiotensinei II, pot determina o creștere a concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional.

##### *Depleție volemică intravasculară*

La pacienții cu depleție volemică intravasculară și/sau depleție de sodiu poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, ca și în cazul altor substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Din acest motiv, nu se recomandă administrarea Candesartan HCT Swyssi până când depleția volemică și/sau depleția de sodiu nu au fost corectate.

##### *Anestezie și intervenții chirurgicale*

Ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în timpul anesteziei și intervențiilor chirurgicale poate apărea hipotensiune arterială la pacienții tratați cu antagoniști de angiotensină II. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât este necesară administrarea intravenoasă de lichide și/sau vasopresoare.

##### *Insuficiență hepatică*

Tiazidele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece în astfel de cazuri chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot cauza coma hepatică. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Candesartan HCT Swyssi la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### *Stenoză a valvei aortice și mitrale (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)*

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă atenție deosebită în cazul pacienților cu stenoză a valvei aortice sau mitrale semnificativă hemodinamic sau în cazul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

##### *Hiperaldosteronism primar*

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, utilizarea Candesartan HCT Swyssi nu este recomandată la acești pacienți.

##### *Dezechilibru electrolitic*

Valorile electroliților serici trebuie determinate în mod regulat și la intervale adecvate. Tiazidele, incluzând hidroclorotiazida, pot determina dezechilibru hidric și electrolitic (hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipomagnezemie și alcaloză hipocloremică).

Diureticele tiazidice pot reduce excreția renală de calciu și pot duce la creșterea intermitentă și ușoară a calcemiei. Hipercalcemia semnificativă poate fi un indicator al hiperparatiroidismului latent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înainte de verificarea funcției paratiroidiene.

Excreția renală de potasiu crește în funcție de doza de hidroclorotiazidă, ceea ce poate duce la hipokaliemie. Acest efect al hidroclorotiazidei pare să fie mai puțin evident atunci când se administrează în combinație cu candesartan cilexetil. Riscul de hipokaliemie poate crește la pacienții cu ciroză hepatică, la cei care urmează un tratament de diureză forțată, în cazul administrării orale necorespunzătoare de electroliți și la pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH).

Tratamentul cu candesartan cilexetil poate duce la hiperkaliemie, în special în cazul în care există insuficiență cardiacă și/sau insuficiență renală. Administrarea concomitentă de Candesartan HCT Swyssi cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină sodică) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatică ale potasiului. Se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei.

S-a observat că tiazidele cresc excreția renală de magneziu, fapt care poate determina hipomagnezemie.

#### *Tratament concomitent cu un inhibitor ECA în insuficiența cardiacă*

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiunea arterială, hiperkalemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Candesartan HCT Swyssi este utilizat concomitent cu un inhibitor al ECA. De asemenea, nu este recomandată tripla asociere dintre un inhibitor ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să aibă loc numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică

#### *Efecte metabolice și endocrine*

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate influența toleranța la glucoză. Este necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, incluzând insulina. În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest. Creșterile concentrațiilor plasmatică de colesterol și trigliceride au fost asociate cu tratamentul cu tiazide. La dozele conținute de Candesartan HCT Swyssi s-au observat doar efecte minimale cu privire la acest lucru. Diureticele tiazidice cresc concentrațiile plasmatică de acid uric și pot precipita guta la pacienții predispuși la această boală.

#### *Fotosensibilitate*

În timpul utilizării diureticelor tiazidice s-au raportat reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă oprirea tratamentului. În cazul în care reluarea administrării tratamentului este considerată esențială, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele UVA.

#### *Generale*

La pacienții cu tonus vascular și funcție renală dependente în mod predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boli renale preexistente, incluzând stenoza de arteră renală), în timpul tratamentului cu medicamente care acționează asupra acestui sistem s-au observat hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau

insuficiență renală acută (rareori). Posibilitatea apariției unor efecte similare nu se poate exclude în cazul antagoniștilor de angiotensină II. Ca și în cazul tuturor medicamentelor antihipertensive, scăderea marcată a tensiunii arteriale la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară aterosclerotică poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot apărea la pacienți cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic. Cu toate acestea există o predispoziție mai mare în cazul pacienților cu astfel de antecedente. În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice s-a observat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Efectul antihipertensiv al Candesartan HCT Swyssi poate fi exacerbat de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

#### *Sarcina*

Tratamentul cu ARAII (antagoniști ai receptorului de angiotensină II) nu trebuie început în timpul sarcinii. În afara cazului în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorului de angiotensină II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie trecute de la acest tratament la tratamente antihipertensive alternative, cu profil de siguranță stabilit privind administrarea în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorului de angiotensină II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este necesar, se va începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II sau aliskiren, este asociată cu o frecvență mare a reacțiilor adverse cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkalemia și scăderea funcției renale (inclusive insuficiență renală acută) în comparație cu utilizarea în monoterapie a medicamentelor care acționează asupra. Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### *Cancer cutanat de tip non-melanom*

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (CCB) și carcinom cu celule scuamoase (CCS)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

#### *Toxicitate respiratorie acută*

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Edeleme pulmonare apar de obicei în decurs

de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Candesartan HCT Swyssi și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu SDRA anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

#### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis*

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau a durerii oculare și apar de obicei în câteva ore până la săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea vederii permanente. Tratamentul primar este de a întrerupe consumul de medicamente cât mai rapid. Tratamentele medicale sau chirurgicale rapide pot fi luate în considerare dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamidă sau la penicilină.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Substanțele care au fost investigate în studiile clinice farmacocinetice includ warfarina, digoxina, contraceptivele orale (de ex. Etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamidă și nifedipină. În aceste studii nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.

Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei este probabil potențat de alte medicamente care au capacitatea de a cauza pierderi de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice care duc la creșterea excreției de potasiu, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, derivați de acid salicilic, steroizi, ACTH).

Administrarea concomitentă de Candesartan HCT Swyssi cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, substituenți de sare sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină sodică) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Hipokaliemia indusă de diuretice și hipomagnezemia reprezintă factori catalizatori pentru posibilele efecte cardio-toxice ale glicozidelor digitalice și medicamentelor antiaritmice. Se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei atunci când Candesartan HCT Swyssi este administrat concomitent cu astfel de medicamente, precum și cu următoarele medicamente care pot induce torsada vârfurilor:

- Antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- Antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- Unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină iv, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină iv)

S-a raportat o creștere reversibilă a concentrației plasmatice de litiu și a toxicității sale în cazul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau hidroclorotiazidă. Un efect similar poate avea loc și în cazul antagoniștilor de angiotensină II. Utilizarea candesartanului și hidroclorotiazidei concomitent cu litiu nu este recomandată. În cazul în care administrarea combinației se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de litiu.

Atunci când antagoniștii de angiotensină II sunt administrați împreună cu substanțe antiinflamatoare non-steroidiene AINS [adică inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și substanțe

antiinflamatoare non-steroidiene non-selective], acest lucru poate determina reducerea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, administrarea concomitentă de antagoniști de angiotensină II și substanțe antiinflamatoare non-steroidiene poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală pre-existentă. Administrarea concomitentă trebuie să se efectueze cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie să se ia în considerare monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului asociat și ulterior la intervale regulate. Efectul diuretic, natriuretic și antihipertensiv al hidroclorotiazidei este atenuat de substanțele antiinflamatoare non-steroidiene.

Absorbția hidroclorotiazidei este redusă de colestipol și colestiramină.

Efectul relaxantelor musculare non-depolarizante (de exemplu, tubocurarină) poate fi crescut de hidroclorotiazidă.

Diureticele tiazidice pot crește calcemia ca urmare a excreției renale reduse. În cazul în care trebuie prescrise suplimente de calciu sau vitamina D, trebuie monitorizată calcemia, iar doza trebuie să fie ajustată corespunzător.

Efectul hiperglicemic al beta-blocantelor și diazoxidei poate fi crescut de către tiazide.

Substanțele anticolinergice (de exemplu, atropina, biperida) pot crește biodisponibilitatea diureticelor tiazidice, prin reducerea motilității gastro-intestinale și a frecvenței de golire gastrică.

Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu, ciclofosamidă, metotrexat) crescând astfel efectul mielosupresor al acestora.

Hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată prin utilizarea concomitentă de alcool etilic, barbiturice sau anestezice.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice, incluzând insulina. Metformina trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului de acidoză lactică, indusă de posibila insuficiență renală funcțională legată de administrarea de hidroclorotiazidă.

Hidroclorotiazida poate determina un răspuns arterial descrescător la aminele vasopresoare (de exemplu, adrenalină), însă nu suficient pentru a exclude un efect hipertensiv.

Hidroclorotiazida poate crește riscul de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării concomitente de doze mari de substanțe de contrast care conțin iod.

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și complicații diferite de gută.

Tratamentul concomitent cu baclofen, amifostin, antidepressive triciclice sau neuroleptice pot duce la pronunțarea efectului antihipertensiv și poate induce hipotensiune arterială.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiența renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARAI):

Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; cu toate acestea, un risc scăzut nu poate fi exclus. În timp ce nu există date epidemiologice controlate privind riscul utilizării antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI), poate exista risc similar la această clasă de medicamente. În afară de cazul în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu ARAII trebuie întrerupt imediat și, dacă este posibil, trebuie început un tratament alternativ. Expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină determină fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, retard de osificare a craniului) și toxicitate neo-natală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3).

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate umană (scăderea funcției renale, oligohidramnioză, întârziere de creștere a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII apare din timpul trimestrului al doilea de sarcină, se recomandă examinarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie urmăriți cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

##### Hidroclorotiazidă

Există o experiență limitată privind administrarea de hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Studiile la animale nu sunt suficiente.

Hidroclorotiazida traversează placentă. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, administrarea acesteia în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru poate compromite perfuzarea feto-placentală și poate cauza efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, perturbarea echilibrului electrolic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemelor gestaționale, hipertensiunii arteriale din timpul sarcinii sau preeclampsiei, deoarece induce risc de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără a avea un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu poate fi utilizat alt tratament.

##### Alăptare

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARAI):



Deoarece nu există informații cu privire la utilizarea candesartanului în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Candesartan HCT Swyssi, fiind de preferat un tratament cu profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării nou-născuților sau prematurilor.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida este eliminată în laptele uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari intensifică diureza și inhibă producerea de lapte. Nu se recomandă administrarea Candesartan HCT Swyssi în timpul alăptării.

#### *Fertilitate*

Nu sunt disponibile date privind efectele potențiale ale substanțelor active candesartan cilexetil / hidroclorotiazidă asupra fertilității umane.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să aibă în vedere faptul că în timpul tratamentului cu Candesartan HCT Swyssi pot să apară ocazional amețeli sau oboseală.

### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate efectuate cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse observate au fost ușoare și tranzitorii. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă (2,3-3,3%) și placebo (2,7-4,3%).

În studiile clinice efectuate cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă reacțiile adverse au fost aceleași cu cele raportate anterior în cazul utilizării de candesartan cilexetil și/sau hidroclorotiazidă în monoterapie.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la candesartan cilexetil provenite din studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață. Dintr-o analiză centralizată a datelor obținute din studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza incidenței evenimentelor adverse apărute în cazul administrării candesartan cilexetil, incidența fiind cu cel puțin 1% mai mare comparativ cu cea observată în cazul administrării placebo.

Următoarele categorii sunt folosite pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), și necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkalemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită

<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Lombalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Disfuncție renală, incluzând insuficiență renală la pacienții cu predispoziție (a se vedea cap.4.4)

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la hidroclorotiazidă administrată în monoterapie, de regulă la o doză de 25 de mg sau mai mare.

<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Necunoscută	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Leucopenie, neutropenie/agranulacitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, deprimare a măduvei osoase, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperglicemie, hiperuricemie, dezechilibre electrolitice (incluzând hiponatremie și hipopotasemie)
Tulburări psihice	Rare	Tulburări ale somnului, depresie, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Stare de confuzie, vertij
	Rare	Parestezie
Tulburări oculare	Rare	Vedere încețoșată tranzitorie
	Necunoscută	Miopie acută, glaucom acut cu unghi închis. efuziune coroidiană
Tulburări cardiac	Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Mai puțin	Hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită acută)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Detresă respiratorie (incluzând pneumonită și edem pulmonar)
	Foarte rare:	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
Tulburări gastro - intestinale	Mai puțin frecvente	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, iritații gastrice, diaree, constipație
	Rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Rare	Icter (icter colestatic intrahepatic)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, reacții de fotosensibilitate
	Rare	Necroliză epidemic toxică, reacții cutanate similar lupusului eritematos sau reactivare a lupusului eritematos cutanat

<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor	Frecvente	Glicozurie
	Rare	Disfuncție renală și nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
	Rare	Febră
Investigații diagnostic	Frecvente	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor
	Rare	Creșterea uremiei și creatininei serice

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

Pe baza considerentelor farmacologice, principalele manifestări ale supradozajului cu candesartan cilexetin sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportările individuale ale unor cazuri de supradozaj (cu doze de până la 672 mg candesartan cilexetin), ameliorarea stării pacienților s-a făcut fără evenimente deosebite.

Manifestarea principală a supradozajului cu hidroclorotiazidă este o pierdere acută de lichide și de electroliți. De asemenea, au fost observate simptome cum sunt amețeli, hipotensiune arterială, sete, tahicardie, aritmie ventriculară, sedare/nivel redus al stării de conștiență și spasme musculare.

### *Tratament*

Nu există informații specifice disponibile cu privire la tratament în caz de supradozaj cu candesartan/hidroclorotiazidă. Cu toate acestea, în caz de supradozaj, se recomandă următoarele măsuri.

Atunci când este indicat, trebuie să se ia în considerare inducerea vărsăturilor și lavajul gastric. În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în clinostatism cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie mărit volumul plasmatic prin administrarea în perfuzie a unei soluții saline izotone. Trebuie monitorizați electroliții serici și echilibrul acid și luate măsuri de corectare, în cazul în care acest lucru este necesar. Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile terapeutice prezentate mai sus nu sunt suficiente.

Candesartanul nu poate fi îndepărtat din organism prin hemodializă. Nu se cunoaște în ce măsură hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II și diuretic, ATC code: C09DA06.

#### Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol determinant în fiziopatologia hipertensiunii arteriale și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei de organ și determină leziuni asupra organului țintă. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT1).

#### Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un pro-medicament, fiind rapid transformat în metabolitul său activ farmacologic, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un antagonist al receptorului angiotensinei II, cu selectivitate pentru receptorii AT1 de care se leagă puternic și se disociază lent. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartanul nu influențează enzima de conversie a angiotensinei (ECA) sau alte sisteme enzimactice care sunt asociate în mod normal cu utilizarea inhibitorilor ECA. Deoarece nu au niciun efect asupra metabolizării kininelor sau asupra metabolizării altor substanțe, cum este substanța P, antagoniștii receptorilor angiotensinei II sunt mai puțin asociați cu apariția tusei uscate. În studiile clinice controlate comparative privind candesartanul cilexetil și inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă de alți receptori hormonal și nici nu blochează canalele ionice importante în reglarea cardiovasculară. Blocada receptorilor angiotensinei II (AT1) determină o creștere dependentă de doză a reninei plasmatică, angiotensinei I și angiotensinei II, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatică de aldosteron.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Efectele administrării de candesartan cilexetil în doze cuprinse între 8 și 16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat desfășurat pe o perioadă medie de 3,7 ani (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), efectuat la un număr de 4937 pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani, 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Pacienților li s-a administrat candesartan cilexetil sau placebo, precum și terapie antihipertensivă adjuvantă, după cum a fost necesar.

Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență statistică semnificativă în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare - evenimentele cardio-vasculare majore (mortalitate cardio-vasculară, accident vascular cerebral non-letal și infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan au existat 26,7 evenimente per 1000 pacienți-an, comparativ cu 30 evenimente per 1000 pacienți-an în grupul de control (risc relativ 0,89, ÎI 95% 0,75 până la 1,06, p=0,19).

Hidroclorotiazida inhibă reabsorbția activă a sodiului, în principal în tubii renali distali și facilitează excreția de sodiu, clor și apă. Excreția renală de potasiu și de magneziu crește în funcție de doză, în timp ce calciul este reabsorbit în proporție mare. Hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic și cantitatea de lichide extracelulare, reduce travaliul cardiac și scade tensiunea arterială. În cadrul tratamentului de lungă durată, rezistența periferică redusă contribuie la scăderea tensiunii arteriale.

Studii clinice vaste au arătat faptul că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul morbidității și mortalității cardiovasculare.

Candesartanul și hidroclorotiazida au efecte antihipertensive aditive.

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială, utilizarea combinației în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă duce la o reducere dependentă de doză și de durata administrării a tensiunii arteriale, fără a crește ritmul cardiac. Nu există dovezi privind hipotensiunea arterială gravă sau excesivă după administrarea primei doze sau efecte de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan/hidroclorotiazidă, debutul efectului antihipertensiv apare, în general, în decurs de două ore. În general, prin continuarea tratamentului, efectul de reducere a tensiunii arteriale este atins de cele mai multe ori în decurs de 4 săptămâni și se menține pe timpul tratamentului de lungă durată. Combinația în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă administrată o dată pe zi, duce la o scădere eficace și lină a tensiunii arteriale timp de 24 de ore, existând o mică diferență între efectul maxim și minim în cursul intervalului de administrare a dozelor. Într-un studiu dublu-orb randomizat, administrarea combinației în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă în doză de 16 mg/12,5 mg o dată pe zi a redus semnificativ mai mult tensiunea arterială și a controlat terapeutic un număr semnificativ mai mare de pacienți, comparativ cu administrarea combinației losartan/hidroclorotiazidă în doză de 50 mg/12,5 mg o dată pe zi.

Într-un studiu dublu-orb randomizat, incidența evenimentelor adverse, în mod special tusea, a fost mai mică în timpul tratamentului cu candesartan/hidroclorotiazidă, comparativ cu administrarea combinației concomitentă de inhibitori ai ECA și hidroclorotiazidă.

În două studii clinice (randomizate, dublu-orbe, placebo controlate, cu grupuri paralele) în care au fost randomizați 275 de pacienți tratați cu combinația candesartan/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/12,5 mg, respectiv 1524 de pacienți tratați cu combinația în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/25 mg, s-a obținut o reducere a tensiunii arteriale de 22/15 mmHg, respectiv 21/14 mmHg, utilizarea combinației în doză fixă dovedindu-se mult mai eficace comparativ cu administrarea componentelor în monoterapie.

Într-un studiu dublu-orb randomizat, cu grupuri paralele, în care au fost incluși 1975 de pacienți necontrolați terapeutic optim cu candesartan cilexetil 32 mg administrat o dată pe zi, adăugarea unor doze de 12,5 mg sau 25 mg hidroclorotiazidă a determinat o reducere suplimentară a tensiunii arteriale. Administrarea combinației în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/25 mg a fost mai eficace comparativ cu utilizarea combinației în doză fixă candesartan/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/12,5 mg, iar reducerea totală a tensiunii arteriale a fost de 16/10 mmHg, respectiv 13/9 mmHg.

Eficacitatea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă nu este influențată de vârsta sau sexul pacienților.

În prezent, nu există date cu privire la utilizare combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cu boli renale/nefropatii renale, funcție redusă a ventriculului stâng/insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă post infarct miocardic.

Două studii mari randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor ACE cu un receptor blocant de angiotensină II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, sau diabet zaharat tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetica.

Aceste studii nu au arătat nici un efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și / sau cardiovasculare și mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și / sau hipotensiune comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și ai receptorilor blocanți de angiotensina II.

Inhibitorii ECA și blocanții de receptorilor angiotensină II nu ar trebui utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiile în adăugarea aliskiren la o terapie standard a unui inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli renale cronice, boli cardiovasculare, sau ambele. Studiul a fost oprit anticipat, din cauza unui risc crescut de rezultate negative. Moartea de cauză cardiovasculară și accidentele vasculare cerebrale au fost numeric mai frecvente în grupul cu aliskiren decât în grupul placebo și evenimente adverse și evenimente adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren decât în grupul placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71 533 de cazuri de CCB și din 8 629 de cazuri de CCS, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru CCB și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru CCS. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru CCB, cât și pentru CCS. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (CCS) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active .

### Absorbție și distribuție

#### *Candesartan cilexetil*

După administrarea orală, candesartanul cilexetil este transformat în substanța activă candesartan.

Biodisponibilitatea absolută a soluției orale de candesartan cilexetil este de aproximativ 40%.

Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de candesartan, comparativ cu aceeași soluție orală, este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex, în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul de distribuție aparent al candesartanului este de 0,1 l/kg.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal, având o biodisponibilitate absolută de aproximativ 70%. Consumul concomitent de alimente crește absorbția cu aproximativ 15%.

Biodisponibilitatea poate scădea la pacienții cu insuficiență cardiacă și edeme semnificative.

Hidroclorotiazida se leagă de proteinele plasmatică în procent de aproximativ 60%. Volumul de distribuție aparent al hidroclorotiazidei este de 0,8 l/kg.

### Metabolizare și eliminare

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartanul se excretă în cantitate mare nemodificat prin urină sau bilă. Numai un mic procent din substanță este metabolizat în ficat (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică efecte asupra CYP2C9 sau CYP3A4. Pe baza datelor in vitro colectate, nu sunt de așteptat interacțiuni in vivo cu medicamentele a căror metabolizare depinde de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu există acumulări după administrarea de doze repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului (aproximativ 9 ore) rămâne neschimbat după administrarea în combinație cu hidroclorotiazida. Nu există acumulări suplimentare ale candesartanului după administrarea combinației, comparativ cu administrarea în monoterapie.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea pe cale renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. În urma administrării orale a unei doze de candesartan cilexetil marcat 14C, aproximativ 26% din doză se excretă sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv în urină, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv în materiile fecale.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida nu se metabolizează și este excretată aproape în întregime sub formă nemodificată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare  $t_{1/2}$  al hidroclorotiazidei este de aproximativ 8 ore. Aproximativ 70% dintr-o doză administrată pe cale orală este eliminată în decurs de 48 de ore prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei (aproximativ 8 ore) rămâne neschimbat în cazul administrării în combinație cu candesartan cilexetil. În comparație cu monoterapia, nu există acumulare adițională de hidroclorotiazidă în cazul administrării repetate a respectivei combinații.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Candesartan cilexetil*

La pacienții vârstnici (> 65 ani),  $C_{max}$  și ASC ale candesartanului cresc cu aproximativ 50% și respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, tensiunea arterială și incidența evenimentelor adverse sunt similare după administrarea unei doze de candesartan la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată,  $C_{max}$  și ASC ale candesartanului au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50% și respectiv 70%, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a rămas nemodificat. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală severă.

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a ASC medii a candesartanului cu aproximativ 20% într-un studiu și cu 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Hidroclorotiazidă*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) al hidroclorotiazidei este prelungit la pacienții cu insuficiență renală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Față de componentele individuale, nu există rezultate toxicologice calitative noi în ceea ce privește combinația în doză fixă. În cadrul studiilor preclinice de siguranță efectuate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe, administrarea candesartanului în monoterapie a avut efecte asupra rinichilor iar administrarea candesartanului în doze mari a avut efect și asupra parametrilor eritrocitari. Candesartanul a determinat scăderea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Candesartanul a avut efecte asupra rinichilor (cum sunt regenerare, dilatare și basofilia tubulară; creștere a concentrațiilor plasmatice ale ureei și a creatininei), efecte ce ar putea reprezenta reacții secundare ale efectului hipotensiv, determinând modificări ale perfuziei renale. Adăugarea hidroclorotiazidei potențează nefrotoxicitatea candesartanului. În plus, candesartanul induce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Se presupune că aceste modificări sunt urmarea efectului farmacologic al candesartanului și prezintă relevanță scăzută din punct de vedere clinic.

În cazul administrării de candesartan în faza târzie de gestație, s-a observat un efect toxic asupra fătului. Adăugarea hidroclorotiazidei nu a avut efecte semnificative asupra rezultatului studiilor cu privire la dezvoltarea fătului, efectuate la șobolani, șoareci și iepuri (vezi pct.4.6).

Atât candesartanul cât și hidroclorotiazida prezintă activitate genotoxică în cazul concentrațiilor/dozelor foarte mari. Datele obținute in vitro și in vivo din cadrul testelor de genotoxicitate arată faptul că, în condiții clinice, candesartanul și hidroclorotiazida nu au efecte mutagene sau clastogene.

Nu există dovezi care să indice carcinogenitatea pentru nici una dintre cele două substanțe.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fiecare comprimat 8 mg / 12,5 mg conține:

Manitol (E421)  
Amidon de porumb  
Copovidonă (K25-31)  
Glicerol  
Stearat de magneziu

Fiecare comprimat 16 mg/12.5 conține:

Manitol  
Amidon de porumb  
Copovidonă (K25-31)  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Glicerol  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Candesartan HCT Swyssi comprimate 8 mg/12.5 mg, - Blistere din OPA-Alu-PVC/aluminiu de 14; 30; 56 comprimate.

Candesartan HCT Swyssi comprimate 16 mg/12.5 mg, Blistere din OPA-Alu-PVC/aluminiu de 14; 30; 56 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,  
Germany  
Tel. +49 69 66554 162  
Email: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14423/2022/01 – cutie cu blistere cu 30 comprimate  
14424/2022/01 – cutie cu blistere cu 30 comprimate  
14423/2022/02 – cutie cu blistere cu 14 comprimate  
14424/2022/02 – cutie cu blistere cu 14 comprimate  
14423/2022/03 – cutie cu blistere cu 56 comprimate  
14424/2022/03 – cutie cu blistere cu 56 comprimate

## **9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: – Iulie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2024