

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cancombino 8 mg/12,5 mg tablety  
Cancombino 16 mg/12,5 mg tablety  
Cancombino 32 mg/12,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cancombino 8 mg/12,5 mg  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 8 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.  
Cancombino 16 mg/12,5 mg  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 16 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.  
Cancombino 32 mg/12,5 mg  
Jedna tableta obsahuje candesartanum cilexetilum 32 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

|                    | 8 mg/12,5 mg | 16 mg/12,5 mg | 32 mg/12,5 mg |
|--------------------|--------------|---------------|---------------|
| Monohydrát laktosy | 76,90        | 68,90         | 150,30        |

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Cancombino 8 mg/12,5 mg: bílé, bikonvexní, oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně.  
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.  
Cancombino 16 mg/12,5 mg: světle růžové, bikonvexní, oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně.  
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.  
Cancombino 32 mg/12,5 mg: bílé až nažloutlé, bikonvexní, oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně.  
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cancombino je indikován k:

léčbě esenciální hypertenze u dospělých, pokud není monoterapie kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem dostatečně účinná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování při hypertenzi

Doporučená dávka přípravku Cancombino je jedna tableta denně.

Doporučuje se titrace dávky jednotlivými složkami (kandesartan-cilexetilem a hydrochlorothiazidem). Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na přípravek Cancombino. Při přechodu z monoterapie hydrochlorothiazidem se doporučuje titrace dávky kandesartan-cilexetilu. Přípravek Cancombino může být podáván pacientům, u nichž není krevní tlak dostatečně pod kontrolou monoterapií kandesartan-cilexetilem nebo hydrochlorothiazidem nebo přípravkem Cancombino

v nižších dávkách.

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby*

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

##### *Deplece intravaskulárního objemu*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu je  $\geq 30$ –80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu) se doporučuje titrace dávky přípravku Cancombino.

Přípravek Cancombino je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu) kontraindikován (viz bod 4.3).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkým až středně těžkým chronickým onemocněním jater se doporučuje titrovat dávku kandesartan-cilexetilu. Přípravek Cancombino je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cancombino u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Cancombino se může užívat nezávisle na jídle.

Biologická dostupnost kandesartanu není jídlem ovlivněna.

Mezi hydrochlorothiazidem a jídlem není klinicky významná interakce.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na léčivé látky odvozené od sulfonamidů. Hydrochlorothiazid je léčivou látkou odvozenou od sulfonamidů.
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu).
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Refrakterní hypokalcémie a hyperkalcémie.
- Dna.
- Souběžné užívání přípravku Cancombino s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných látek inhibujících systém renin-angiotenzin-aldosteron lze očekávat změny renálních funkcí u citlivých pacientů léčených přípravkem Cancombino (viz bod 4.3).

#### Transplantace ledvin

Existují omezené klinické důkazy o použití přípravku Cancombino u pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledvin.

#### Stenóza renální artérie

Jiné léčivé látky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, včetně antagonistů receptoru angiotenzinu II, mohou u pacientů s oboustrannou stenózou renální artérie nebo stenózou artérie u solitérní ledviny zvyšovat hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinin.

#### Deplece intravaskulárního objemu

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

#### Anestézie a chirurgický zákrok

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

#### Porucha funkce jater

Při používání thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater je třeba opatrnosti, jelikož i malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vést k hepatálnímu kómatu. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s podáváním přípravku Cancombino žádné klinické zkušenosti.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně (hypertrofická obstrukční kardiomyopatie)

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

#### Primární hyperaldosteronismus

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

#### Nerovnováha elektrolytů

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

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

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

Léčba kandesartan-cilexetilem může působit hyperkalémii, zvláště u pacientů se srdečním selháním a/nebo s poruchou funkce ledvin. Souběžné použití přípravku Cancombino a ACE inhibitorů, aliskirenu, kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo náhražek soli nebo dalších léčiv, které mohou zvýšit hladiny sérového draslíku (např. sodná sůl heparinu, kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), mohou vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru.

Hladiny kalia se musí sledovat. Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může způsobit hypomagnesémii.

#### Metabolické a endokrinní účinky

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

#### Fotosenzitivita

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

#### Obecná upozornění

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

U pacientů s alergií nebo bronchiálním astmatem v anamnéze i u pacientů bez této anamnézy se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid, nicméně u pacientů s těmito stavy v anamnéze jsou pravděpodobnější.

Při užívání thiazidových diuretik byla pozorována exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Antihypertenzní účinek přípravku Cancombino může být zvýšen jinými antihypertenzivy.

Přípravek Cancombino obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### Těhotenství

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

#### Nemelanomové kožní nádory

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

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně

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

#### Akutní respirační toxicita

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

#### Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

Souběžné užívání přípravku Cancombino a kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo náhražek soli nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru (např. sodná sůl heparinu, kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), může vést ke zvýšeným hladinám draslíku v séru. Je vhodné sledovat hladiny draslíku (viz bod 4.4).

Diuretika navozená hypokalémie a hypomagnesémie predisponují k možným kardiotoxickým účinkům digitalisových glykosidů a antiarytmik. Pokud se přípravek Cancombino podává spolu s takovými léčivými látkami anebo s dalšími léčivými látkami, které mohou navodit torsade de pointes, doporučuje se pravidelné sledování draslíku v séru:

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

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

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

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

Diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek hydrochlorothiazidu je NSAID oslaben.

Vstřebávání hydrochlorothiazidu je sníženo kolestipolem nebo cholestyraminem.

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

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

Thiazidy mohou zvyšovat hyperglykemické účinky beta-blokátorů a diazoxidu.

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

Thiazidy mohou zvyšovat riziko vzniku nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid může zvýšit riziko akutní renální insuficience, zvláště při vysokých dávkách jodovaných kontrastních látek.

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

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Těhotenství

### *Antagonisté receptoru angiotenzinu II (AIIRA):*

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

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRA), mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby antagonistou receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro použití v těhotenství. Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRA musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba. Je známo, že expozice léčbě AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (renální dysfunkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

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

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

### *Hydrochlorothiazid*

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

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

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

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

## Kojení

### *Antagonisté receptoru angiotenzinu II (AIIRA):*

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

### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Thiazidy ve vyšších dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zastavit tvorbu mléka. Užívání přípravku Cancombino se během kojení nedoporučuje. Pokud je přípravek Cancombino během kojení užíván, jeho dávky mají být co nejnižší.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky přípravku Cancombino mírné a přechodné. Přerušování léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo u přípravku Cancombino (2,3–3,3 %) a

placeba (2,7–4,3 %) podobné.

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

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

Četnosti používané v tabulkách v bodě 4.8 jsou:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

| Třídy orgánových systémů                            | Četnost      | Nežádoucí účinek                                                                |
|-----------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                 | Časté        | Infekce dýchacích cest                                                          |
| Poruchy krve a lymfatického systému                 | Velmi vzácné | Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza                                        |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Velmi vzácné | Hyperkalémie, hyponatrémie                                                      |
| Poruchy nervového systému                           | Časté        | Závrať/vertigo, bolesti hlavy                                                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Velmi vzácné | Kašel                                                                           |
| Gastrointestinální poruchy                          | Velmi vzácné | Nauzea                                                                          |
|                                                     | Není známo   | Průjem                                                                          |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Velmi vzácné | Zvýšení jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida               |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Velmi vzácné | Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění                                           |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Velmi vzácné | Bolesti v zádech, artralgie, myalgie                                            |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | Velmi vzácné | Porucha funkce ledvin, včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4) |

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

| Třídy orgánových systémů                                           | Četnost    | Nežádoucí účinek                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů) | Není známo | Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) <sup>1</sup>                                                    |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                | Vzácné     | Leukopenie, neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, aplastická anémie, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie |
| Poruchy imunitního systému                                         | Vzácné     | Anafylaktické reakce                                                                                               |



|                                                     |              |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Časté        | Hyperglykémie, hyperurikémie, poruchy rovnováhy elektrolytů (včetně hyponatrémie a hypokalémie) |
| Psychiatrické poruchy                               | Vzácné       | Poruchy spánku, deprese, neklid                                                                 |
| Poruchy nervového systému                           | Časté        | Točení hlavy, vertigo                                                                           |
|                                                     | Vzácné       | Parestézie                                                                                      |
| Poruchy oka                                         | Vzácné       | Přechodné rozostřené vidění                                                                     |
|                                                     | Není známo   | Akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze                              |
| Srdeční poruchy                                     | Vzácné       | Srdeční arytmie                                                                                 |
| Cévní poruchy                                       | Méně časté   | Posturální hypotenze                                                                            |
|                                                     | Vzácné       | Nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)                                        |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Vzácné       | Dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)                                            |
|                                                     | Velmi vzácné | Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)                                            |
| Gastrointestinální poruchy                          | Méně časté   | Anorexie, ztráta chuti k jídlu, podráždění žaludku, průjem, zácpa                               |
|                                                     | Vzácné       | Pankreatitida                                                                                   |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Vzácné       | Žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)                                              |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Méně časté   | Vyrážka, kopřivka, fotosenzitivní reakce                                                        |
|                                                     | Vzácné       | Toxická epidermální nekrolýza                                                                   |
|                                                     | Není známo   | Systémový lupus erythematoses, kožní lupus erythematoses                                        |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Vzácné       | Svalový spasmus                                                                                 |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | Časté        | Glykosurie                                                                                      |
|                                                     | Vzácné       | Porucha funkce ledvin a intersticiální nefritida                                                |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Časté        | Slabost                                                                                         |
|                                                     | Vzácné       | Horečka                                                                                         |
| Vyšetření                                           | Časté        | Zvýšení cholesterolu a triglyceridů                                                             |
|                                                     | Vzácné       | Zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu                                                   |

<sup>1</sup> Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování kandesartan-cilexetilu bude symptomatická hypotenze a závratě. V jednotlivých hlášených případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) došlo k plnému uzdravení pacienta.

Hlavními projevy předávkování hydrochlorothiazidu jsou ztráty tekutin a elektrolytů. Lze též pozorovat závratě, hypotenzi, žízeň, tachykardii, ventrikulární arytmiie, sedaci či ztrátu vědomí a svalové křeče.

### Léčba předávkování

Specifické informace o léčbě předávkování přípravkem Cancombino nejsou k dispozici. V případě předávkování se však navrhuje následující opatření.

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, antagonisté angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA06.

### Mechanismus účinku

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

### Farmakodynamické účinky

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

Kandesartan neovlivňuje angiotenzin konvertující enzym (ACE) ani jiné enzymy, tak jako inhibitory ACE. Protože neovlivňuje degradaci kininů, ani metabolismus dalších látek (např. substance P), je nepravděpodobné, že by AIIRA vyvolávaly kašel. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan-cilexetil s ACE inhibitory byl výskyt kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže na další hormonální receptory nebo iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité v systému kardiovaskulární regulace, ani je neblokuje. Blokáda receptorů AT1 vyvolává na

dávce závislý vzestup plasmatických koncentrací reninu, angiotenzinu I a II a pokles plasmatických koncentrací aldosteronu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizovaném klinickém hodnocení u 4 937 starších pacientů (věk 70 až 89 let, z toho 21 % 80letých a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 roku byl hodnocen účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (střední hodnota 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (SCOPE - Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak z 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mmHg. V primárním kritériu hodnocení, což byly závažné kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, ischemická mozková příhoda a infarkt myokardu bez smrtelných následků), nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Ve skupině pacientů léčených kandesartanem se vyskytlo 26,7 případů na 1 000 pacientoroků, v porovnání se 30 případy na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89, 95 % konfidenční interval 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

Hydrochlorothiazid inhibuje aktivní reabsorpci sodných iontů převážně v distálních tubulech ledvin, a zvyšuje tak exkreci sodných a chloridových iontů a vody. Renální exkrece draselných a hořečnatých iontů se zvyšuje s rostoucí dávkou diuretika, zatímco vápník se reabsorbuje ve zvýšené míře. Hydrochlorothiazid snižuje objem plasmy a extracelulární tekutiny a snižuje srdeční výdej a krevní tlak. Při dlouhodobé léčbě přispívá snížení periferní cévní rezistence ke snížení krevního tlaku.

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

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

Kandesartan a hydrochlorothiazid mají aditivní antihypertenzní účinek.

U pacientů s hypertenzí způsobuje podávání přípravku Cancombino dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku bez reflexního zvýšení tepové frekvence. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku závažné nebo přehnané hypotenze nebo tzv. „rebound“ efektu po přerušení léčby. Po jednorázovém podání přípravku Cancombino se obvykle projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Při trvalém podávání je maximálního antihypertenzního účinku dosaženo v průběhu 4 týdnů a tento účinek je při dlouhodobé léčbě zachován. Přípravek Cancombino užívaný jednou denně účinně a rovnoměrně snižuje krevní tlak po celý 24 hodinový dávkový interval, pouze s malým rozdílem mezi maximálním a minimálním účinkem během dávkového intervalu. Ve dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích byla kontrola krevního tlaku dosažena u signifikantně více pacientů ve skupině léčené přípravkem Cancombino v dávce 16 mg/12,5 mg jednou denně, než ve skupině léčené kombinací losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg jednou denně. Ve dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích byl výskyt nežádoucích účinků, obzvláště kašle, při léčbě přípravkem Cancombino nižší než při léčbě kombinací ACE inhibitorů a hydrochlorothiazidu.

Ve dvou klinických studiích (randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích

paralelních skupin) zahrnujících 175, respektive 1 524 randomizovaných pacientů, měla kombinace kandesartan-cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg a 32 mg/25 mg za následek snížení krevního tlaku o 22/15 mmHg, respektive o 21/14 mmHg a byl signifikantně účinnější než příslušné samostatné látky.

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

Přípravek Cancombino je u pacientů stejně účinný bez ohledu na věk nebo pohlaví.

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

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

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

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

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpce a distribuce

#### *Kandesartan-cilexetil*

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na aktivní léčivo kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je absolutní biologická dostupnost asi 40 %. Relativní biologická dostupnost po perorálním podání tablet ve srovnání s perorálním roztokem je asi 34 % s velmi malou variabilitou. Střední hodnota maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) se dosahuje za 3 až 4 hodiny po užití tablety. V terapeutickém rozmezí se plazmatické koncentrace kandesartanu zvyšují lineárně s dávkou. Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky kandesartanu v závislosti na pohlaví. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací kandesartanu v závislosti na čase (AUC) není příjmem potravy významně ovlivněna.

Kandesartan je z více než 99 % vázán na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem

kandesartanu (Vd) je 0,1 l/kg.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid se po perorálním podání rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu s absolutní biologickou dostupností přibližně 70 %. Souběžný příjem potravy zvyšuje absorpci o asi 15 %. Biologická dostupnost se může snižovat u pacientů se srdečním selháním a výraznými edémy. Hydrochlorothiazid se asi ze 60 % váže na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem (Vd) je přibližně 0,8 l/kg.

#### Biotransformace a eliminace

##### *Kandesartan-cilexetil*

Kandesartan je eliminován převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře je metabolizován v játrech (CYP2C9). Dostupné interakční studie neukazují žádný vliv na CYP2C9 a CYP3A4. Podle výsledků *in vitro* se předpokládá, že by se v podmínkách *in vivo* neměla vyskytnout interakce s léčivými, jejichž metabolismus závisí na izoenzymech cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Eliminační biologický poločas kandesartanu ( $t_{1/2}$ ) je asi 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází k akumulaci. Po podání kandesartan-cilexetilu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se poločas kandesartanu nemění (asi 9 hodin). Po opakovaných dávkách kombinace nedochází ve srovnání s monoterapií k dodatečné akumulaci kandesartanu.

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

#### *Hydrochlorothiazid*

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

#### Farmakokinetika u vybraných populací

##### *Kandesartan-cilexetil*

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

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

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

#### *Hydrochlorothiazid*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U kombinace nebyly v porovnání s každou ze složek zjištěny žádné kvalitativně nové skutečnosti ohledně toxicity. V předklinických bezpečnostních studiích vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myší, potkanů, psů a opic. Kandesartan působil redukcí parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan vyvolal účinky na ledviny (jako např. intersticiální nefritida, dilatace tubulů, basofilní tubuly, zvýšení plasmatických koncentrací močoviny a kreatininu), které mohou být sekundární v důsledku hypotenze, vedoucí k narušení renální perfuze. Přidání hydrochlorothiazidu zvyšuje nefrotoxicitu kandesartanu. Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk.

Tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu a mají jen malý klinický význam.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Cancombino 8 mg/12,5 mg:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Hyprolosa

Magnesium-stearát

Vápenatá sůl karmelosy

Makrogol 8000

#### Cancombino 16 mg/12,5 mg:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Hyprolosa

Magnesium-stearát

Vápenatá sůl karmelosy

Makrogol 8000

Červený oxid železitý (E172)

#### Cancombino 32 mg/12,5mg:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Hyprolosa

Magnesium-stearát

Vápenatá sůl karmelosy

Makrogol 8000

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

PVC/PVDC-AL blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

OPA/AL/PVC-AL blistr:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Velikost balení:*

PVC/PVDC-AL blistr: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, krabička.

OPA/AL/PVC-AL blistr: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Cancombino 8 mg/12,5 mg: 58/320/11-C

Cancombino 16 mg/12,5 mg: 58/321/11-C

Cancombino 32 mg/12,5 mg: 58/322/11-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 5. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 7. 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).