

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Candecombi 8 mg/12,5 mg tablete
Candecombi 16 mg/12,5 mg tablete
Candecombi 32 mg/12,5 mg tablete
Candecombi 32 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Candecombi 8 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata in 12,5mg hidroklorotiazida.

Candecombi 16 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Candecombi 32 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Candecombi 32 mg/25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
laktoza	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Candecombi 8 mg/12,5 mg tablete so bele barve, izbočene, ovalne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka. Candecombi 16 mg/12,5 mg tablete so blede roza barve, izbočene, ovalne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Candecombi 32 mg/12,5 mg tablete so rumenkasto bele barve, izbočene, ovalne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Candecombi 32 mg/25 mg tablete so blede roza barve, izbočene, ovalne, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Candecombi je indicirano za:

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, kadar samostojno zdravljenje s cileksetilkandesartanatom ali hidroklorotiazidom krvnega tlaka ne uravnava optimalno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri hipertenziji

Priporočeni odmerek zdravila Candecombi je ena tableta enkrat na dan.

PI_Text054913_3	- Updated:	Page 2 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporoča se titracija odmerka posameznih učinkovin (cileksetilkandesartanata in hidroklorotiazida). Če je klinično primerno, se lahko razmisli o neposrednem prehodu s samostojnega zdravljenja na zdravilo Candecombi. Če prehajate s samostojnega zdravljenja s hidroklorotiazidom, je priporočljiva titracija odmerka cileksetilkandesartanata. Zdravilo Candecombi se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih samostojno zdravljenje s cileksetilkandesartanatom ali hidroklorotiazidom ali pa zdravljenje z manjšimi odmerki zdravila Candecombi krvnega tlaka ne uravnava optimalno.

Večina antihipertenzivnega učinka se običajno doseže v prvih 4 tednih zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za nastanek hipotenzije, npr. pri bolnikih z morebitnim zmanjšanjem volumna krvi, je odmerek cileksetilkandesartanata priporočljivo titrirati (začetni odmerek je 4 mg).

Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min/1,73 m² telesne površine) je odmerek priporočljivo titrirati.

Zdravilo Candecombi je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² telesne površine) (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

Bolnikom z blago do zmerno kronično boleznijo jeter je odmerek cileksetilkandesartanata priporočljivo titrirati.

Zdravilo Candecombi je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali s holestazo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Candecombi pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti nista ugotovljeni. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

peroralna uporaba

Bolnik lahko zdravilo Candecombi vzame s hrano ali brez nje.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

Med hidroklorotiazidom in hrano ni klinično pomembnih interakcij.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali sulfonamidne učinkovine. Hidroklorotiazid je sulfonamidna učinkovina;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min/1,73 m² telesne površine);
- huda jetrna okvara in/ali holestaza;
- refraktarna hipokaliemija in hiperkalcemija;
- protin;
- sočasna uporaba zdravila Candecombi in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Ledvična okvara

Tako kot z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je tudi pri dovtetnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Candecombi, mogoče pričakovati spremembe delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Presaditev ledvice

Pri bolnikih s presajeno ledvico je malo kliničnih podatkov o uporabi zdravila Candecombi.

Stenoza ledvične arterije

Zdravila, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II, lahko pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice povečajo vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Zmanjšanje intravaskularnega volumna

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, kot je opisano za druga zdravila, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem. Zato uporabe zdravila Candecombi ne priporočamo, dokler se stanje ne popravi.

Anestezija in kirurški poseg

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti receptorjev angiotenzina II, se lahko med anestezijo in kirurškim posegom pojavi hipotenzija zaradi blokade reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema. V zelo redkih primerih je hipotenzija lahko huda in zahteva uporabo intravenskih tekočin in/ali vazopresorjev.

Jetrna okvara

Tiazide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. Z uporabo zdravila Candecombi pri bolnikih z jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kot velja za uporabo drugih vazodilatatorjev, je posebna previdnost potrebna tudi pri bolnikih s hemodinamično pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema. Zato pri njih uporabe zdravila Candecombi ne priporočamo.

Porušeno elektrolitsko ravnovesje

V ustreznih časovnih presledkih je treba periodično kontrolirati serumske vrednosti elektrolitov.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiazidi, tudi hidroklorotiazid, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hiperkalcemija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija in hipokloremična alkaloza). Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in lahko povzročijo intermitentno in blago povečanje serumske koncentracije kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitničnih žlez je treba tiazide ukiniti.

Hidroklorotiazid poveča izločanje kalija s sečem v odvisnosti od odmerka, kar lahko povzroči nastanek hipokaliemije. Zdi se, da je ta učinek hidroklorotiazida manj izrazit, kadar se uporablja v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom. Možnost za pojav hipokaliemije je lahko povečana pri bolnikih z jetrno cirozo, bolnikih, pri katerih se pojavi pospešena diureza, bolnikih z nezadostnim peroralnim vnosom elektrolitov in bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Zdravljenje s cileksetilkandesartanatom lahko povzroči hiperkaliemijo, zlasti če ima bolnik srčno popuščanje in/ali ledvično okvaro. Sočasna uporaba zdravila Candecombi in zaviralcev ACE, aliskirena, diuretikov ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli ali drugih zdravil, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo kalija (npr. natrijev heparinat, kotrimoksazol, znan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje serumske vrednosti kalija. Koncentracijo kalija je treba kontrolirati. Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, zaradi česar se lahko pojavi hipomagneziemija.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnim diuretikom lahko poslabša toleranco za glukozo. Odmerek antidiabetičnih zdravil, tudi insulina, je treba po potrebi prilagoditi. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri odmerkih, ki jih vsebuje zdravilo Candecombi, so ugotovili le minimalne učinke. Tiazidni diuretiki povečajo serumsko koncentracijo sečne kisline in lahko pri občutljivih bolnikih povzročijo nastanek protina.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi fotosenzitivna reakcija, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je ponovna uporaba zdravila nujna, je priporočljivo zaščititi predele, ki so izpostavljeni soncu ali umetnem UVA sevanju.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje pretežno odvisna od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, vključno z antagonisti receptorjev za angiotenzin II, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno ledvično odpovedjo. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali aterosklerozno cerebrovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot tudi pri bolnikih brez nje, vendar je verjetnost pojava večja pri bolnikih s takšno anamnezo.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Druga antihipertenzivna zdravila lahko povečajo antihipertenzivni učinek zdravila Candecombi.

Tablete zdravila Candecombi vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nosečnost

Med nosečnostjo ne smemo uvajati zdravljenja z antagonisti receptorjev angiotenzina II. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Candecombi ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih farmakokinetičnih študijah so preučevali varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (etinilestradiol ali levonorgestrel), glibenklamid in nifedipin. V teh raziskavah niso ugotovili klinično pomembnega medsebojnega farmakokinetičnega delovanja.

Pričakovati je, da bo izplavljanje kalija, ki ga povzroči hidroklorotiazid, med zdravljenjem z drugimi zdravili, ki tudi povzročajo njegovo izgubo in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretiki diuretiki, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, natrijeva sol penicilina G, derivati salicilne kisline, steroidi, ACTH), še večje.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba zdravila Candecombi z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo kalija (npr. natrijev heparinat, kotrimoksazol, znan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje serumske vrednosti kalija. Koncentracijo kalija je treba kontrolirati (glejte poglavje 4.4)

Zaradi hipokaliemije in hipomagneziemije, ki ju povzročijo diuretiki, se poveča možnost kardiotsičnega delovanja digitalisovih glikozidov in antiaritmikov. Priporoča se periodično spremljanje serumskih vrednosti kalija pri sočasni uporabi zdravila Candecombi in tovrstnih zdravil ter naslednjih zdravil, ki bi lahko izzvala »torsades de pointes«:

- antiaritmikov iz skupine Ia (npr. kinidina, hidrokinidina, dizopiramida);
- antiaritmikov iz skupine III (npr. amiodarona, sotalola, dofetilida, ibutilida);
- nekaterih antipsihotikov (npr. tioridazina, klorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidola, droperidola);
- drugih zdravil (npr. bepridila, cisaprida, difemanila, i.v. eritromicina, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloksacina, terfenadina, i.v. vinkamina).

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali hidroklorotiazida so poročali o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in njegove toksičnosti. O podobnem učinku so poročali tudi pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II. Uporaba kandesartana in hidroklorotiazida skupaj z litijem ni priporočljiva. Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske koncentracije litija.

Sočasno jemanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (selektivnih zaviralcev COX-2, acetilsalicilne kisline (> 3 g/dan) in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Sočasno jemanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil tako kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno ledvično odpovedjo, lahko pa tudi poveča koncentracijo kalija v serumu, predvsem pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno predvsem pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke hidroklorotiazida.

Holestipol ali holestiramin zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida.

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic (npr. tubokurarina).

Tiazidni diuretiki zaradi zmanjšanega izločanja kalcija lahko povečajo serumske vrednosti kalcija. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali vitamin D, je treba spremljati serumske vrednosti kalcija in njegov odmerek ustrezno prilagoditi.

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Antiholinergična zdravila (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo motiliteto prebavil in upočasnijo praznjenje želodca.

Tiazid lahko poveča nevarnost pojava neželenih učinkov, ki jih povzroča amantadin.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Posturalna hipotenzija se lahko poslabša ob sočasnem pitju alkoholnih pijač, uporabi barbituratov ali anestetikov.

Tiazidni diuretiki lahko poslabšajo toleranco za glukozo. Odmerek antidiabetičnih zdravil, tudi insulina, je treba po potrebi prilagoditi. Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo povzroči možna ledvična odpoved, povezana z jemanjem hidroklorotiazida.

Hidroklorotiazid lahko zmanjša arterijski odziv na presorne amine (npr. na adrenalin), vendar ne dovolj za nevtralizacijo presornega učinka.

Hidroklorotiazid lahko poveča tveganje za nastanek akutne ledvične odpovedi, še zlasti pri velikih odmerkih jodiranega kontrastnega sredstva.

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

Sočasno zdravljenje z baklofenom, amifostinom, tricikličnimi antidepresivi ali nevroleptiki lahko poveča antihipertenzivni učinek in izzove hipotenzijo.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti receptorjev angiotenzina II

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi glede tveganja za teratogeni učinek v prvem trimesečju nosečnosti pri izpostavljenosti z zaviralci angiotenzinske konvertaze še niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II, lahko podobna tveganja obstajajo tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri človeku povzroči fetotoksične učinke (slabše delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

Če je do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II prišlo od drugega trimesečja nosečnosti dalje, se priporoča ultrazvočni pregled ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, zlasti izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno prekrvitev in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja volumna plazme in hipoperfuzije placentne brez ugodnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko nobeno drugo zdravljenje ni možno.

Dojenje

Antagonisti receptorjev angiotenzina II

Ker o uporabi zdravila Candecombi med dojenjem ni nobenih podatkov, njegovega jemanja v tem obdobju ne priporočamo. Med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali nedonošenčkov, moramo dajati prednost alternativnim vrstam zdravljenja z bolj uveljavljenimi varnostnimi profili.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhni količini izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo intenzivno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Jemanja zdravila Candecombi med dojenjem ne priporočamo. Če se zdravilo Candecombi uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile narejene. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Candecombi občasno lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih študijah z zdravilom Candecombi so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Zaradi pojava neželenih učinkov se je prenehalo zdraviti podobno število bolnikov, ki so jemali kombinacijo cileksetilkandesartanata in hidroklorotiazida (2,3–3,3 %) oziroma placebo (2,7–4,3 %).

V kliničnih preizkušanjih z zdravilom Candecombi so bili neželeni učinki omejeni na tiste, ki so bili že opisani v preizkušanjih s cileksetilkandesartanatom in/ali hidroklorotiazidom.

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke cileksetilkandesartanata iz kliničnih preizkušanj in izkušenj v obdobju trženja. V analizi združenih podatkov kliničnih preizkušanj pri hipertenzivnih bolnikih so bili neželeni učinki cileksetilkandesartanata definirani glede na pogostnost neželenih učinkov cileksetilkandesartanata, ki je bila vsaj za 1 % večja kot pri placebo.

V preglednicah v poglavju 4.8 so neželeni učinki razvrščeni po naslednji pogostosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Skupina glede na organske sisteme	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperkaliemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica/vrtoglavica, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	slabost
	neznana pogostnost	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	povečana aktivnost jetrnih encimov, motnje jetrnega delovanja ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, urtikarija, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v hrbtu, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil	zelo redki	ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke samostojnega zdravljenja s hidroklorotiazidom, običajno z odmerki po 25 mg ali več.

Skupina glede na organske sisteme	Pogostnost	Neželeni učinek
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperglikemija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo)
Psihiatrične motnje	redki	motnje spanja, depresija, nemir
Bolezni živčevja	pogosti	omotičnost, vrtoglavica
	redki	parestezija
Očesne bolezni	redki	prehodno zamegljen vid
	neznana pogostnost	odstop žilnice, akutna miopija, glavkom z zaprtim zakotjem
Srčne bolezni	redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	občasni	posturalna hipotenzija
	redki	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom)
	zelo redki	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni prebavil	občasni	anoreksija, izguba apetita, draženje želodca, driska, zaprtje
	redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije
	redki	toksična epidermalna nekroliza
	neznana pogostnost	sistemski eritematozni lupus, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	mišični krč
Bolezni sečil	pogosti	glikozurija
	redki	motnje delovanja ledvic in intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	šibkost
	redki	zvišana telesna temperatura
Preiskave	pogosti	povečane vrednosti holesterola in trigliceridov
	redki	povečane vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) in serumskega kreatinina

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Farmakološki podatki kažejo, da se zaradi prevelikega odmerka cileksetilkandesartanata lahko pojavita simptomatska hipotenzija in omotica. Iz poročil o primerih prevelikega odmerjanja (do 672 mg) je razvidno, da je okrepanje bolnikov potekalo brez posebnosti.

Najpogostejša posledica prevelikega odmerka hidroklorotiazida je akutna izguba tekočine in elektrolitov. Pojavijo se lahko tudi omotica, hipotenzija, žeja, tahikardija, prekatne aritmije, sedacija ali poslabšanje stanja zavesti in mišični krči.

Zdravljenje

O zdravljenju zaradi prevelikega odmerka zdravila Candecombi ni posebnih informacij.

Pri prevelikem odmerjanju se priporočajo naslednji ukrepi.

Če je indicirano, se pri bolniku izzove bruhanje ali izpiranje želodca. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljati življenjske znake. Bolnika je treba namestiti v ležeč položaj in mu dvigniti noge. Če to ne zadošča, je treba z infuzijo izotonične raztopine

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

soli povečati plazemski volumen. Preveriti je treba elektrolitsko in kislinosko ravnovesje v serumu in ga po potrebi popraviti. Če naštetih ukrepi ne zadostujejo, se lahko predpiše simpatikomimetična zdravila.

Kandesartan se s hemodializo ne izloči iz telesa. V kolikšni meri se s hemodializo izloči hidroklorotiazid, ni znano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA06.

Mehanizem delovanja

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema. Pomembno vlogo ima pri patofiziologiji hipertenzije in drugih kardiovaskularnih motenj ter pri patogenezi hipertrofije organov ter njihove končne okvare. Glavne fiziološke učinke angiotenzina II, kot so vazokonstrikcija, spodbujanje izločanja aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter spodbujanje celične rasti, posreduje receptor tipa 1 (AT₁).

Farmakodinamični učinki

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, ki se s hidrolizo estra med absorpcijo iz prebavil hitro spremeni v aktivno obliko zdravila – kandesartan. Kandesartan je antagonist receptorjev angiotenzina II, selektiven za receptorje AT₁. Trdno se veže na receptor in se počasi sprošča z njega. Ne deluje agonistično.

Kandesartan ne vpliva na ACE ali druge encimske sisteme, ponavadi povezane z uporabo zaviralcev ACE. Ker ne vplivajo na razgradnjo kininov ali presnovo drugih snovi, kot je substanca P, antagonisti receptorjev za angiotenzin II verjetno niso povezani s kašljem. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih so cileksetilkandesartanat primerjali z zaviralci ACE, pogostost kašlja manjša pri bolnikih, ki so jemali cileksetilkandesartanat. Kandesartan se ne veže na druge hormonske receptorje ali ionske kanale, ki so pomembni za delovanje srca in žilja, in jih tudi ne blokira. Antagonizem receptorjev AT₁ povzroča od odmerka odvisno povečanje plazemske koncentracije renina, koncentracije angiotenzina I in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinke cileksetilkandesartanata v odmerkih od 8 do 16 mg enkrat na dan (povprečni odmerek je bil 12 mg) na srčno-žilno obolevnost in umrljivost so ocenjevali v randomiziranem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 4.937 starejših bolnikov (70-89 let, 21 % je bilo starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo, ki so jih v povprečju spremljali 3,7 leta (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Bolniki jemali kandesartan ali placebo in ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Krvni tlak se je v skupini, ki je jemala kandesartan, znižal iz 166/90 na 145/80 mm Hg, v kontrolni skupini pa iz 167/90 na 149/82 mm Hg. V primarnem opazovanem dogodku, to je resnih srčno-žilnih dogodkih (srčno-žilna umrljivost, možganska kap in miokardni infarkt, ki se ne končata s smrtjo), ni bilo statistično značilne razlike. V skupini bolnikov, ki so jemali kandesartan, je bilo 26,7 dogodkov, preračunano na 1000 bolnikovih let, v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bilo 30,0 dogodkov, preračunano na 1000 bolnikovih let (relativno tveganje 0,89; 95-odstotni interval zaupanja od 0,75 do 1,06; p = 0,19).

Hidroklorotiazid zavira aktivno reabsorpcijo natrija predvsem v distalnih ledvičnih tubulih in pospešuje izločanje natrija, klorida in vode. Izločanje kalija in magnezija skozi ledvice se povečuje sorazmerno z odmerkom, medtem ko se kalcij reabsorbira v večjem obsegu. Hidroklorotiazid zmanjša

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

volumen plazme in zunajcelične tekočine ter minutni volumen srca in zniža krvni tlak. Pri dolgotrajnem zdravljenju zmanjšani periferni upor prispeva k znižanju krvnega tlaka.

V obsežnih kliničnih študijah so ugotovili, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost za pojav srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Antihipertenzivna učinka kandesartana in hidroklorotiazida se seštevata.

Pri bolnikih s hipertenzijo jemanje zdravila Candecombi povzroči od odmerka odvisno in dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka, pri tem pa se ne pojavi refleksno zvečanje srčne frekvence. Nič ne kaže na to, da bi po prvem odmerku prišlo do resne ali izrazite hipotenzije ali do povratnega učinka po prenehanju zdravljenja. Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Candecombi se antihipertenzivni učinek ponavadi pojavi v dveh urah. Med neprekinjenim zdravljenjem se največje znižanje krvnega tlaka doseže v štirih tednih, nato pa se doseženo vrednost med dolgotrajnim zdravljenjem vzdržuje. Jemanje zdravila Candecombi enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno 24-urno znižanje krvnega tlaka z majhno razliko med največjim in najmanjšim učinkom med dvema odmerkoma. V dvojno slepi randomizirani študiji se je ob uporabi zdravila Candecombi 16 mg/12,5 mg enkrat na dan krvni tlak znižal bistveno bolj in tudi nadzorovati je bilo možno bistveno več bolnikov kot ob uporabi kombinacije losartana in hidroklorotiazida v odmerku 50 mg/12,5 mg enkrat na dan. V dvojno slepih randomiziranih študijah je bila pogostnost neželenih učinkov, predvsem kašlja, med zdravljenjem z zdravilom Candecombi manjša kot med zdravljenjem s kombinacijami zaviralcev ACE in hidroklorotiazida.

V dveh kliničnih študijah (randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, vzporednih skupin), ki sta zajeli 275 in 1.524 randomiziranih bolnikov, je zdravilo Candecombi v odmerku 32 mg/12,5 mg dosegla znižanje krvnega tlaka za 22/15 mm Hg, kombinacija odmerka 32 mg/25 mg pa za 21/14 mm Hg. Kombinacija je bila značilno učinkovitejša kot monoterapija s posameznima sestavinama.

V randomizirani dvojno slepi klinični študiji vzporednih skupin s 1.975 bolniki, pri katerih krvni tlak ni bil optimalno urejen z 32 mg cileksetilkandesartanata enkrat na dan, je dodatek 12,5 mg ali 25 mg hidroklorotiazida povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka. Zdravilo Candecombi v odmerku 32 mg/25 mg je bila značilno učinkovitejša od kombinacije 32 mg/12,5 mg; celotno povprečno znižanje krvnega tlaka s prvo kombinacijo je bilo 16/10 mm Hg, z drugo pa 13/9 mm Hg.

Zdravilo Candecombi deluje podobno učinkovito pri vseh bolnikih, ne glede na starost in spol.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaenkrat še ni podatkov o sočasnem jemanju zdravila Candecombi pri bolnikih z ledvično boleznijo ali nefropatijo, zmanjšanim delovanjem levega prekata ali kongestivnim srčnim popuščanjem in po miokardnem infarktu.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasno jemanje cileksetilkandesartanata in hidroklorotiazida nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko enega ali drugega zdravila.

Absorpcija in porazdelitev

Cileksetilkandesartanat

Cileksetilkandesartanat se po peroralnem zaužitju pretvori v aktivno obliko zdravila - kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana po zaužitju peroralne raztopine cileksetilkandesartanata je približno 40-odstotna. Relativna biološka uporabnost cileksetilkandesartanata v obliki tablet je v primerjavi z enako peroralno raztopino približno 34-odstotna, variabilnost pa je zelo majhna. Povprečna največja serumska koncentracija (C_{max}) se doseže tri do štiri ure po zaužitju tablete. Serumske koncentracije kandesartana se povečujejo linearno s povečevanjem odmerka v okviru terapevtskega obsega odmerjanja. Farmakokinetične lastnosti kandesartana so pri obeh spolih enake. Hrana ne vpliva bistveno na površino pod krivuljo serumskih koncentracij kandesartana v odvisnosti od časa (AUC).

Večina kandesartana se veže na plazemske beljakovine (več kot 99 %). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se hitro absorbira iz prebavil, njegova absolutna biološka uporabnost pa je približno 70-odstotna. Sočasno uživanje hrane poveča absorpcijo za približno 15 %. Biološka uporabnost se lahko zmanjša pri bolnikih s srčnim popuščanjem in izrazitimi edemi.

Na plazemske beljakovine se veže približno 60 % hidroklorotiazida. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,8 l/kg.

Presnova in izločanje

PI_Text054913_3	- Updated:	Page 14 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Cileksetilkandesartanat

Kandesartan se izloča pretežno nespremenjen s sečem in žolčem, le v manjšem obsegu pa s presnovo v jetrih (CYP2C9). Raziskave o medsebojnem delovanju, ki so na voljo, ne kažejo učinka na CYP2C9 in CYP3A4. Na osnovi podatkov *in vitro* ni pričakovati, da bi se pojavilo medsebojno delovanje *in vivo* z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov citokroma P₄₅₀: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) kandesartana je približno devet ur. Zdravilo se po večkratnih odmerkih ne kopiči. Razpolovni čas kandesartana ostaja po zaužitju cileksetilkandesartanata v kombinaciji s hidroklorotiazidom nespremenjena (približno devet ur). V primerjavi z monoterapijo tudi po večkratnih odmerkih kombiniranega zdravila ni dodatnega kopičenja kandesartana.

Skupni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg, ledvični očistek pa približno 0,19 ml/min/kg. Kandesartan se skozi ledvice izloča tako z glomerulno filtracijo kot z aktivno tubulno sekrecijo. Po zaužitju peroralnega odmerka s ¹⁴C- označenega cileksetilkandesartanata, se približno 26 % odmerka izloči s sečem v obliki kandesartana in 7 % v obliki neaktivnega presnovka. Z blatom se približno 56 % odmerka izloči kot kandesartan, 10 % pa v obliki neaktivnega presnovka.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja. Nespremenjen se skoraj v celoti izloči z glomerulno filtracijo in aktivno tubulno sekrecijo. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) hidroklorotiazida je približno osem ur. Približno 70 % peroralnega odmerka se v 48 urah izloči s sečem. Razpolovni čas hidroklorotiazida ostane po zaužitju hidroklorotiazida v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom nespremenjen (približno osem ur). V primerjavi z monoterapijo tudi po večkratnih odmerkih kombiniranega zdravila ni dodatnega kopičenja hidroklorotiazida.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah prebivalstva

Cileksetilkandesartanat

Pri starejših bolnikih (več kot 65 let) se C_{max} in AUC kandesartana v primerjavi z mlajšimi bolniki zvečata za približno 50 % oz. 80 %. Sprememba krvnega tlaka in pogostost neželenih učinkov pa sta po zaužitju odmerka zdravila Candecombi pri mlajših in starejših bolnikih podobni (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro sta se C_{max} in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem povečala za približno 50 oz. 70 %, končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) pa se v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem ni spremenil. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro sta se parametra spremenila za približno 50 oz. 110 %. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) kandesartana se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro približno podvojil. Farmakokinetika pri bolnikih na hemodializi je bila podobna kot pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

V eni od dveh študijah na bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so ugotovili približno 20-odstotno povečanje povprečne AUC kandesartana, v drugi pa približno 80-odstotno (glejte poglavje 4.2). Izkusenj z bolniki s hudo jetrno okvaro ni.

Hidroklorotiazid

Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) hidroklorotiazida se pri bolnikih z ledvično okvaro podaljša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Primerjava kombinacije in posamezne učinkovine ni dala bistveno novih ugotovitev o toksičnem delovanju. V predkliničnih študijah o varnosti so ugotovili, da veliki odmerki kandesartana učinkujejo na ledvice in parametre rdečih krvnih celic pri miših, podganah, psih in opicah. Kandesartan je povzročil zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in učinke na ledvice (npr. regeneracijo, dilatacijo in bazofilijo v tubulih ter povečane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina), kar bi lahko bila posledica hipotenzivnega učinka, ki vodi do spremembe perfuzije ledvic. Dodatek hidroklorotiazida okrepi nefrotoksično delovanje kandesartana. Kandesartan

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je povzročil tudi hiperplazijo in hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Menijo, da je te spremembe povzročilo farmakološko delovanje kandesartana, njihov klinični pomen pa je majhen.

Toksičnost kandesartana za plod so opazili v pozni nosečnosti.

Dodatek hidroklorotiazida ni bistveno vplival na izid študij razvoja ploda pri podganah, miših ali kuncih (glejte poglavje 4.6).

Zelo velike koncentracije oz. odmerki tako kandesartana kot hidroklorotiazida delujejo genotoksično. Po podatkih testiranja genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* ni verjetno, da bi kandesartan in hidroklorotiazid v pogojih klinične uporabe delovala mutageno ali klastogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

8 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
kalcijev karmelozat
makrogol 8000

16 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
kalcijev karmelozat
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)

32 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
kalcijev karmelozat
makrogol 8000
rumeni železov oksid (E172)

32 mg/25 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
kalcijev karmelozat
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Tablete, pakirane v pretisnih omotih iz PVC/PVDC-folije in aluminijaste folije:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete, pakirane v pretisnih omotih iz laminirane OPA/Al/PVC-folije in aluminijaste folije:
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranj (pretisni omot iz PVC/PVDC-folije in aluminijaste folije): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, v škatli.

Velikosti pakiranj (pretisni omot iz laminirane OPA/Al/PVC-folije in aluminijaste folije): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00332/001-072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 6. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 8. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2023