POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Atacand Plus 16 mg/12,5 mg vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 68 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete zdravila Atacand Plus 16 mg/12,5 mg so breskove barve, ovalne oblike, velikosti 4,5 mm x 9,5 mm, bikonveksne, z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako A/CS na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atacand Plus je indicirano za:
- zdravljenje primarne hipertenzije pri odraslih bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo optimalno urejenega z monoterapijo s cileksetilkandesartanatom ali hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri hipertenziji

Priporočeni odmerek zdravila Atacand Plus je ena tableta enkrat na dan.

Priporočljivo je titriranje odmerka s posameznima sestavinama (cileksetilkandesartanatom in hidroklorotiazidom). Če je klinično primerno, je mogoče na zdravilo Atacand Plus preiti neposredno z monoterapije. V primeru prehoda z monoterapije s hidroklorotiazidom je odmerek cileksetilkandesartanata priporočljivo titrirati. Zdravilo Atacand Plus se lahko uporablja pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo optimalno urejenega z monoterapijo s cileksetilkandesartanatom ali hidroklorotiazidom ali z zdravilom Atacand Plus v manjših odmerkih.

Večina antihipertenzivnega učinka se običajno doseže v štirih tednih po začetku zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši
Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi.

Bolniki s hipovolemijo
Odmerek cileksetilkandesartanata je priporočljivo titrirati pri bolnikih s tveganjem hipotenzije, npr. pri bolnikih z možno hipovolemijo (pri teh bolnikih pride v poštev začetni odmerek 4 mg cileksetilkandesartanata).

Bolniki z okvaro ledvic
Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min/1,73 m^2 telesne površine) je odmerek priporočljivo titrirati.
Zdravilo Atacand Plus je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m^2 telesne površine) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro jeter
Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je odmerek cileksetilkandesartanata priporočljivo titrirati.
Zdravilo Atacand Plus je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali s holestazo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Atacand Plus nista bili ugotovljeni pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba
Zdravilo Atacand Plus lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.
Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.
Med hidroklorotiazidom in hrano ni klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali katero koli sulfonamidno učinkovino. Hidroklorotiazid je sulfonamidna učinkovina.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m^2 telesne površine)
- Huda okvara jeter in/ali holestaza.
- Refraktarna hipokaliemija in hiperkalciemija.
- Protin.
- Sočasna uporaba zdravila Atacand Plus in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS - "renin angiotensin aldosterone system")
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). Dvojno zaviranje 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 dvojnim zaviranjem 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.

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

Presaditev ledvice
Pri bolnikih s presajeno ledvico je malo kliničnih podatkov o uporabi zdravila Atacand Plus.

Stenoza ledvične arterije
Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, vključno z antagonisti angiotenzina II (AIIRAs - "*angiotensin II receptor antagonists*"), lahko pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice povečajo koncentracijo sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Hipovolemija
Bolnikom s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem natrija se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, tako kot je opisano pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Zato zdravila Atacand Plus ni priporočljivo uporabiti, dokler se to stanje ne odpravi.

Anestezija in operacije
Med anestezijo in operacijami se lahko pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste receptorjev za angiotenzin II, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin pojavi hipotenzija. Zelo redko je lahko hipotenzija tako huda, da mora bolnik dobiti intravensko tekočino in/ali vazokonstriktorska zdravila.

Okvara jeter
Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, kajti že majhne spremembe ravnovesja telesnih tekočin in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo. Kliničnih izkušenj z zdravilom Atacand Plus pri bolnikih z okvaro jeter ni.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)
Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s hemodinamsko pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni hiperaldosteronizem
Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Zato uporaba zdravila Atacand Plus v tej populaciji ni priporočljiva.

Neravnovesje elektrolitov
V ustreznih presledkih so potrebne redne kontrole elektrolitov v serumu. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje telesnih tekočin ali elektrolitov (hiperkalciemijo, hipokaliemijo, hiponatriemijo, hipomagneziemijo in hipokloremično alkalozo).

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in lahko povzročijo rahlo povečanje koncentracije kalcija v serumu, ki se pojavlja s prekinitvami. Izrazita hiperkalciemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Tiazide je treba nehati uporabljati pred preiskavami delovanja obščitnic.

Hidroklorotiazid poveča izločanje kalija v urinu od odmerka odvisno; to lahko povzroči hipokaliemijo. Kaže, da je ta učinek hidroklorotiazida manj opazen med uporabo v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom. Tveganje hipokaliemije se lahko poveča pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki peroralno ne užijejo dovolj 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 okvaro ledvic. Sočasna uporaba zdravila Atacand Plus in zaviralcev ACE, aliskirena, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. natrijevega heparinata, kotrimoksazola, znanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko poveča koncentracijo kalija v serumu. Koncentracijo kalija je treba primerno spremljati.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnim diuretikom lahko poslabša toleranco za glukozo. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, vključno z inzulinom. Prikrita sladkorna bolezen se lahko med zdravljenjem s tiazidi izrazi. Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki sta bili povezani povečanji koncentraciji holesterola in trigliceridov. Med uporabo odmerkov, ki jih vsebuje zdravilo Atacand Plus, so opažali le minimalne učinke. Tiazidni diuretiki povečajo koncentracijo sečne kisline v serumu in lahko pri dovzetnih bolnikih sprožijo protin.

Fotosenzibilnost
Med uporabo tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzibilnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi fotosenzibilnostna reakcija, je zdravljenje priporočljivo ukiniti. Če se izkaže, da je ponovna uporaba zdravila nujna, je priporočljivo zaščititi predele, izpostavljene soncu ali umetni svetlobi UVA.

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 ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom z zaprtim zakotjem
Hidroklorotiazid, sulfonamid, lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Med simptomi so nenadno poslabšanje ostrine vida ali bolečina v očesu, ki se praviloma pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po uvedbi zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je prenehanje uporabe zdravila, takoj kot je to mogoče. Če ostane očesni tlak nenadzorovan, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

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 Atacand Plus ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Intestinalni angioedem
Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II [, vključno s cileksetilkandesartanatom], so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s cileksetilkandesartanatom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, vključno z antagonisti angiotenzina II (AIIRAs), spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic. Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali aterosklerotično možgansko-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze, vendar so pri bolnikih s takšno anamnezo verjetnejše.
Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Druga antihipertenzivna zdravila lahko povečajo antihipertenzivni učinek zdravila Atacand Plus.

To zdravilo kot pomožno snov vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Nosečnost
Med nosečnostjo se ne sme začeti zdravljenja z antagonisti angiotenzina II. Če nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med nosečnostjo. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med učinkovinami, raziskanimi v kliničnih farmakokinetičnih študijah, so varfarin, digoksin, peroralni kontraceptivi (tj. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid in nifedipin. V teh študijah niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Hidroklorotiazid izplavlja kalij, ta učinek pa lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega penicilina G ali derivatov salicilne kisline, steroidov, ACTH).

Sočasna uporaba zdravila Atacand Plus in diuretikov, ki varčujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. natrijevega heparinata, kotrimoksazola, znanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko poveča koncentracije kalija v serumu. Koncentracijo kalija je treba primerno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Z diuretiki povzročena hipokaliemija in hipomagneziemija povečata nagnjenost h kardiotoksičnim učinkom digitalisovih glikozidov in antiaritmičnih zdravil. Redno spremljanje vrednosti kalija v serumu je priporočljivo, če je zdravilo Atacand Plus uporabljeno s takšnimi zdravili ter z naslednjimi zdravili, ki lahko izzovejo ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes*:
- antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekaterimi antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperiodol),
- drugimi zdravili (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali s hidroklorotiazidom so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih škodljivih učinkov. Podoben učinek je bil opisan tudi pri uporabi antagonistov angiotenzina II. Uporaba

kandesartana in hidroklorotiazida skupaj z litijem ni priporočljiva. Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno spremljati koncentracijo litija v serumu.

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID - "*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*") (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) ali neselektivnimi NSAID), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Tako kot zaviralci ACE lahko tudi antagonisti angiotenzina II ob sočasni uporabi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, in za povečanje serumskega kalija, zlasti pri bolnikih, ki že imajo okvarjeno delovanje ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja in redno po tem.

Nesteroidna protivnetna zdravila oslabijo diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek hidroklorotiazida.

Holestipol in holestiramin zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida.

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

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako povečajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali vitamin D, je treba koncentracijo kalcija v serumu spremljati in odmerek temu ustrezno prilagoditi.

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

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in hitrost praznjenja želodca.

Tiazidi lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov amantadina.

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

Posturalno hipotenzijo lahko poslabša sočasno uživanje alkohola ali barbituratov ali uporaba anestetikov.

Zdravljenje s tiazidnim diuretikom lahko poslabša toleranco za glukozo. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, vključno z inzulinom. Metformin je treba uporabljati previdno zaradi tveganja pojava laktacidoze, ki jo lahko povzroči možna funkcijska odpoved ledvic, povezana z uporabo hidroklorotiazida.

Hidroklorotiazid lahko zmanjša arterijski odziv na presorske amine (npr. adrenalin), vendar ne v tolikšni meri, da bi odpravil presorni učinek.

Hidroklorotiazid lahko poveča tveganje za pojav akutne insuficience ledvic, zlasti ob velikih odmerkih kontrastnih sredstev z jodom.

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje hiperurikemije in zapletov povezanih s protinom.

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

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) v primerjavi z uporabo ene same učinkovine, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II:

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko pri človeku povzroči škodljive učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in škodljive učinke na novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.
Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:
Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.
Hidroklorotiazid prehaja placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da ta med drugim in tretjim trimesečjem poslabša feto-placentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.
Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšanja volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.
Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobene druge oblike zdravljenja.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II:
Informacij o uporabi zdravila Atacand plus med obdobjem dojenja ni, zato njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostni profil za uporabo med dojenjem je ugotovljen; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko v majhni količini. Veliki odmerki tiazidov, ki povzročijo močno diurezo, lahko zavrejo nastajanje mleka. Zdravila Atacand Plus ni priporočljivo uporabljati med obdobjem dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji in upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Atacand Plus občasno pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih študijah s cileksetilkandesartanatom/hidroklorotiazidom so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Delež umikov zaradi neželenih učinkov je bil s cileksetilkandesartanatom/hidroklorotiazidom (od 2,3 do 3,3 %) in placebom (od 2,7 do 4,3 %) podoben.

V kliničnih preskušanjih s cileksetilkandesartanatom/hidroklorotiazidom so bili neželeni učinki omejeni na tiste, o katerih so že pred tem poročali pri uporabi cileksetilkandesartanata in/ali hidroklorotiazida.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke cileksilkandesartanata, zabeležene v kliničnih preskušanjih in iz obdobja trženja. V analizi združenih podatkov kliničnih preskušanj pri bolnikih s hipertenzijo so bili neželeni učinki s cileksetilkandesartanatom določeni na podlagi pojavnosti neželenih učinkov pri uporabi cileksetilkandesartanata, ki je bila vsaj 1 % večja od pojavnosti pri uporabi placeba.

Pogostnosti, uporabljene v preglednicah skozi celotno poglavje 4.8, so: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	**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	intestinalni angioedem, navzea
	neznana	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	zvišanje vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, urtikarija, srbečica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v hrbtu, artralgija, mialgija
Bolezni sečil	zelo redki	okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri dovzetnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Spodnja preglednica navaja neželene učinke monoterapije s hidroklorotiazidom, običajno v odmerkih 25 mg ali več.

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
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, neravnovesje elektrolitov (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo)
Psihiatrične motnje	redki	motnje spanja, depresija, nemir
Bolezni živčevja	pogosti	omotičnost, vrtoglavica
	redki	parestezije
Očesne bolezni	redki	prehodno zamegljen vid
	neznana	akutna miopija, glavkom zaprtega zakotja, odstop žilnice
Srčne bolezni	redki	motnje srčnega ritma
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)
Bolezni prebavil	občasni	anoreksija, izguba apetita, draženje želodca, driska, zaprtost
	redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	zlatenica (intrahepatični holestatski ikterus)
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj, urtikarija, fotosenzibilnost učinki
	redki	toksična epidermalna nekroliza
	neznana	sistemski eritematozni lupus, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	spazem mišic
Bolezni sečil	pogosti	glikozurija
	redki	poslabšanje delovanja ledvic in intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	šibkost
	redki	zvišana telesna temperatura
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
	redki	zvišane vrednosti dušik sečnine v krvi in kreatinina v serumu

Opis izbranih neželenih učinkov
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
Na podlagi farmakologije sta najverjetnejša glavna znaka prevelikega odmerjanja cileksetilkandesartanata simptomatska hipotenzija in omotica. Opisani so bili posamezni primeri prevelikega odmerjanja (do 672 mg cileksetilkandesartanata); okrevanje bolnikov je v teh primerih potekalo brez zapletov.

Glavni znak prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida je akutna izguba tekočine in elektrolitov. Pojavijo se lahko tudi simptomi, kot so omotica, hipotenzija, žeja, tahikardija, prekatne motnje srčnega ritma, sedacija/okvara zavesti in mišični krči.

Ukrepanje
O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Atacand Plus ni specifičnih informacij. Vendar naj bi v primeru prevelikega odmerjanja uporabili naslednje ukrepe.

Če je indicirano, je potrebno razmisliti o sprožitvi bruhanja ali izpiranju želodca. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljati vitalne znake. Bolnika je treba poleči in mu dvigniti noge. Če to ne zadošča, je treba povečati volumen plazme z infuzijo, npr. z infuzijo fiziološke raztopine. Spremljati je treba vrednost elektrolitov v serumu in kislinsko ravnovesje ter jih korigirati, če je treba. Če našteti ukrepi ne zadoščajo, se lahko uporabi simpatomimetična zdravila.

Kandesartana ni mogoče odstraniti s hemodializo. Ni znano, v kolikšni meri hemodializa odstrani hidroklorotiazid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA06

Mehanizem delovanja
Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima vlogo v patofiziologiji hipertenzije in drugih srčnožilnih bolezni. Vlogo ima tudi pri patogenezi hipertrofije organov in njihovi končni okvari. Glavni fiziološki učinki angiotenzina II, npr. vazokonstrikcija, stimulacija izločanja aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter stimulacija celične rasti, potekajo prek receptorjev tipa 1(AT_1).

Farmakodinamični učinki
Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, ki se med absorpcijo iz prebavil z estersko hidrolizo hitro pretvori v učinkovino kandesartan. Kandesartan je antagonist angiotenzina II selektiven za receptorje AT_1. Nanje se veže močno in se z njih sprošča počasi. Agonističnega delovanja nima.

Kandesartan ne vpliva na ACE ali druge encimske sisteme, po navadi povezane z uporabo zaviralcev ACE. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na razgradnjo kininov ali na presnovo drugih snovi, kot je substanca P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so primerjala kandesartan z zaviralci ACE, je bila incidenca kašlja manjša pri bolnikih, ki so prejemali

cileksetilkandesartanat. Kandesartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Posledica antagonizma na receptorjih AT_1 je z odmerkom povezano povečanje plazemske koncentracije renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

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 obetov (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).

Klinična učinkovitost in varnost
Učinke odmerkov od 8 do 16 mg cileksetilkandesartanata (povprečni odmerek 12 mg) enkrat na dan na srčno-žilno obolevnost in umrljivost so ocenili v randomiziranem kliničnem preskušanju 4937 starejših bolnikov (starih od 70 do 89 let, 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo; bolnike so spremljali povprečno 3,7 leta (študija SCOPE - *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Bolniki so prejemali kandesartan ali placebo ter so jim dodali druge antihipertenzive, če je bilo potrebno. Krvni tlak se je v skupini s kandesartanom znižal s 166/90 na 145/80 mmHg in v primerjani skupini s 167/90 na 149/82 mmHg. Primarni opazovani dogodek, pomembnejši srčno-žilni dogodki (srčno-žilna umrljivost, možganska kap brez smrtnega izida in miokardni infarkt brez smrtnega izida), se med skupinama ni statistično značilno razlikoval. V skupini s kandesartanom so zabeležili 26,7 dogodka na 1000 bolnik-leto, v kontrolni skupini pa 30,0 dogodkov na 1000 bolnik-leto (relativno tveganje 0,89, 95% IZ 0,75–1,06, p = 0,19).

Hidroklorotiazid zavira aktivno reabsorpcijo natrija, predvsem v distalnih ledvičnih tubulih in spodbuja izločanje natrija, klorida in vode. Ledvično izločanje kalija in magnezija se povečuje od odmerka odvisno, kalcij pa se reabsorbira v večji meri. Hidroklorotiazid zmanjša volumen plazme in zunajcelične tekočine ter zniža minutni volumen srca in krvni tlak. Med dolgotrajnim zdravljenjem zmanjšanje perifernega upora pripomore k znižanju krvnega tlaka.

Velike klinične študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti.

Antihipertenzivni učinki kandesartana in hidroklorotiazida se seštevajo.

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Atacand Plus od odmerka odvisno in dolgotrajno zniža arterijski krvni tlak brez refleksnega povečanja srčne frekvence. Ni znakov, da bi se po prvem odmerku pojavila resna ali čezmerna hipotenzija, ali da bi se po prenehanju zdravljenja pojavil povratni učinek. Po uporabi enkratnega odmerka zdravila Atacand Plus se antihipertenzivni učinek praviloma pojavi v 2 urah. Med stalnim zdravljenjem je večina znižanja krvnega tlaka dosežena v štirih tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Zdravilo Atacand Plus enkrat na dan zagotavlja učinkovito 24-urno znižanje krvnega tlaka brez zapletov, z majhno razliko med največjim učinkom in učinki med odmernim intervalom. V dvojno slepi, randomizirani študiji je zdravilo Atacand Plus 16 mg/12,5 mg enkrat na dan znižalo krvni tlak značilno bolj in je doseglo urejenost stanja pri značilno več bolnikih kot kombinacija losartan/hidroklorotiazid 50 mg/12,5 mg enkrat na dan.

V dvojno slepih, randomiziranih študijah je bila incidenca neželenih učinkov, zlasti kašlja, manjša med zdravljenjem z zdravilom Atacand Plus kot med zdravljenjem s kombinacijami zaviralcev ACE in hidroklorotiazida.

V dveh kliničnih študijah (randomiziranih, dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah vzporednih skupin), ki sta zajeli 275 in 1524 randomiziranih bolnikov, je kombinacija cileksetilkandesartanata/hidroklorotiazida 32 mg/12,5 mg dosegla znižanje krvnega tlaka 22/15 mmHg, kombinacija 32 mg/25 mg pa 21/14 mmHg. Obe kombinaciji sta bili značilno učinkovitejši kot vsaka posamezna učinkovina.

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji vzporednih skupin s 1975 randomiziranimi bolniki, katerih stanje ni bilo optimalno urejeno z uporabo 32 mg cileksetilkandesartanata enkrat na dan, je dodatek 12,5 mg ali 25 mg hidroklorotiazida povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka. Kombinacija cileksetilkandesartanat/hidroklorotiazid 32 mg/25 mg je bila značilno učinkovitejša od kombinacije 32 mg/12,5 mg; celotno povprečno znižanje krvnega tlaka s prvo je bilo 16/10 mmHg in z drugo 13/9 mmHg.

Kombinacija cileksetilkandesartanat/hidroklorotiazid je pri bolnikih podobno učinkovita ne glede na starost in spol.

Trenutno ni podatkov o uporabi cileksetilkandesartanata/hidroklorotiazida pri bolnikih z boleznijo ledvic/nefropatijo, zmanjšanim delovanjem levega prekata/kongestivnim srčnim popuščanjem ali 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 srčno-žilne ali možgansko-žilne 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 srčno-žilnih 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. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II zato 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, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi neželeni učinki in opazovani resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba cileksetilkandesartanata in hidroklorotiazida nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko enega ali drugega zdravila.

Absorpcija in porazdelitev

Cileksetilkandesartanat
Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanat pretvori v učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana po uporabi peroralne raztopine cileksetilkandesartanata je približno 40 %.

Relativna biološka uporabnost tablet cileksetilkandesartanata je v primerjavi z isto peroralno raztopino približno 34 % in kaže zelo majhno variabilnost. Povprečna največja koncentracija v serumu (C_{max}) je dosežena od 3 do 4 ure po zaužitju tablete. V območju terapevtskih odmerkov se koncentracija kandesartana v serumu s povečevanjem odmerka linearno povečuje. V farmakokinetiki kandesartana niso ugotovili s spolom povezanih razlik. Hrana nima pomembnega vpliva na površino pod krivuljo serumske koncentracije kandesartana v odvisnosti od časa (AUC).

Kandesartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (več kot 99 %). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg.

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

Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je približno 60 %. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,8 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Cileksetilkandesartanat
Kandesartan se v glavnem izloči nespremenjen z urinom ter v žolč in se le v majhni meri odstrani s presnovo v jetrih (CYP2C9). Študije medsebojnega delovanja, ki so na voljo, ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Glede na podatke *in vitro* ni pričakovati medsebojnega delovanja *in vivo* z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4 citokroma P450. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) kandesartana je približno 9 ur. Po več odmerkih ne pride do kopičenja. Po uporabi cileksetilkandesartanata v kombinaciji s hidroklorotiazidom ostane razpolovni čas kandesartana nespremenjen (približno 9 ur). V primerjavi z monoterapijo se po ponavljajočih se odmerkih kandesartana v kombinaciji s hidroklortiazidom ne pojavi dodatno kopičenje.

Celotni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg. Njegov ledvični očistek je približno 0,19 ml/min/kg. V ledvicah se kandesartan izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku s ^{14}C-označenega cileksetilkandesartanata se približno 26 % odmerka izloči z urinom kot kandesartan in 7 % kot neaktivni presnovek, medtem ko se približno 56 % odmerka pojavi v blatu kot kandesartan in 10 % kot neaktivni presnovek.

Hidroklorotiazid
Hidroklorotiazid se ne presnavlja in se izloči skoraj izključno kot nespremenjeno zdravilo z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) hidroklorotiazida je približno 8 ur. Približno 70 % peroralnega odmerka se izloči z urinom v 48 urah. Po uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom ostane razpolovni čas hidroklorotiazida nespremenjen (približno 8 ur). V primerjavi z monoterapijo se po ponavljajočih se odmerkih hidroklorotiazida v kombinaciji ne pojavi dodatno kopičenje.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Cileksetilkandesartanat
Pri starejših osebah (nad 65 let) se v primerjavi z mlajšimi C_{max} kandesartana poveča za približno 50 % in njegova AUC za približno 80 %. Toda odziv krvnega tlaka in incidenca neželenih dogodkov sta po določenem odmerku zdravila Atacand Plus pri mladih in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic sta se C_{max} in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem povečali za približno 50 % (C_{max}) in 70 % (AUC), končni $t_{1/2}$ pa se ni spremenil v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta bili ti spremembi 50 % oz. 110 %. Končni $t_{1/2}$ kandesartana se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno

podvojil. Farmakokinetika pri bolnikih na hemodializi je bila podobna kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V dveh študijah, ki sta obe zajeli bolnike z blago do zmerno okvaro jeter, so v eni študiji ugotovili povečanje povprečne AUC kandesartana za približno 20 % in v drugi za približno 80 % (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Hidroklorotiazid
Končni $t_{1/2}$ hidroklorotiazida je pri bolnikih z okvaro ledvic podaljšan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med uporabo kombinacije ni bilo kvalitativno novih izsledkov glede škodljivosti v primerjavi z uporabo vsake učinkovine. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki kandesartana samega pri miših, podganah, psih in opicah vplivali na ledvice in vrednosti rdečih krvnih celic. Kandesartan je povzročil zmanjšanje vrednosti rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan je povzročil učinke na ledvicah (npr. regeneracijo, dilatacijo in bazofilijo v tubulih; povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi). Ti učinki so lahko nastali sekundarno zaradi hipotenzivnega delovanja, ki spremeni ledvično perfuzijo. Dodatek hidroklorotiazida poveča nefrotoksičnost kandesartana. Poleg tega je kandesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Ocenjuje se, da te spremembe povzroči farmakološko delovanje kandesartana in da so klinično malo pomembne.

Pri kandesartanu so med pozno nosečnostjo opažali fetotoksičnost. Dodatek hidroklorotiazida ni bistveno vplival na izid v študijah razvoja plodov pri podganah, miših ali kuncih (glejte poglavje 4.6).

Tako kandesartan, kot hidroklorotiazid v zelo velikih koncentracijah/odmerkih izkazujeta genotoksičnost. Podatki testiranja genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ni verjetno, da bi kandesartan in hidroklorotiazid v pogojih klinične uporabe delovala mutageno ali klastogeno.

Ni bilo dokazano, da bi bila ena ali druga spojina kancerogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC-PVDC/A1 z 14, 28, 30, 56, 90 in 98 tabletami.

Plastenke iz HDPE s 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

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

H/04/00229/001, H/04/00229/003, H/04/00229/007, H/04/00229/011, H/04/00229/013, H/04/00229/014, H/04/00229/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. 12. 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 3. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.01.2025