

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kandepres Plus 16 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 16 mg kandesartancileksetila te 12,5 mg hidroklorotiazida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 182,12 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kandepres Plus 16 mg/12,5 mg tablete su bijele, ovalne, bikonveksne tablete debljine 4,3 mm i dužine 12,0 mm, s urezom s obje strane. S jedne strane tablete nalaze se oznake *CH* i *16*.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kandepres Plus je indiciran za liječenje primarne hipertenzije u odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije optimalno kontroliran monoterapijom kandesartancileksetilom ili hidroklorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Kandepres Plus je jedna tableta jednom dnevno.

Preporučuje se titracija doze s individualnim komponentama (kandesartancileksetilom i hidroklorotiazidom). Kad je to klinički opravdano, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na Kandepres Plus. Preporučuje se titracija doze kandesartancileksetila prilikom prijelaza s monoterapije hidroklorotiazidom. Kandepres Plus može se primijeniti u bolesnika čiji tlak nije optimalno kontroliran monoterapijom kandesartancileksetilom ili hidroklorotiazidom, ili njihovom kombinacijom u nižim dozama.

Antihipertenzivni učinak se najvećim dijelom postiže unutar 4 tjedana od početka liječenja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Bolesnici sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Bolesnicima s rizikom od hipotenzije, kao što su, primjerice, bolesnici s mogućim smanjenjem intravaskularnog volumena, preporučuje se titriranje doze kandesartancileksetila (može se razmotriti početna doza kandesartancileksetila od 4 mg).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 80 ml/min/1,73 m² tjelesne površine) preporučuje se titracija doze.

Kandepres Plus je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre preporučuje se titriranje doze kandesartancileksetila.

Kandepres Plus je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre i/ili kolestazom (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Primjenjuje se peroralno.

Kandepres Plus može se uzimati s hranom ili bez nje. Hrana ne utječe na biodostupnost kandesartana.

Nema klinički značajne interakcije između hidroklorotiazida i hrane.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na djelatne tvari koje su derivati sulfonamida. Hidroklorotiazid je derivat sulfonamida.
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine)
- teško oštećenje funkcije jetre i/ili kolestaza
- refraktorna hipokalemija i hiperkalcemija
- giht
- istodobna primjena lijeka Kandepres Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija bubrega

Kao i kod drugih lijekova koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, u podložnih bolesnika liječenih lijekom Kandepres Plus mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3)

Transplantacija bubrega

Malo je kliničkih dokaza o primjeni kandesartancileksetila/hidroklorotiazida u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

Stenoza bubrežne arterije

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II, mogu povećati ureju u krvi i serumski kreatinin u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega.

Smanjeni intravaskularni volumen

U bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom i/ili manjkom natrija može doći do simptomatske hipotenzije, kao što je opisano za druge lijekove koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav. Stoga, uzimanje Kandepresa Plus ne preporučuje se dok se to stanje ne korigira.

Anestezija i operativni zahvati

Do hipotenzije može doći i tijekom anestezije, odnosno operativnog zahvata u bolesnika koji se liječe antagonistima angiotenzina II i to zbog blokade sustava renin-angiotenzin. Vrlo rijetko hipotenzija može biti ozbiljna i zahtijevati primjenu intravenske tekućine i/ili vazopresora.

Oštećena funkcija jetre

Tiazide s oprezom treba davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre ili s progresivnom bolesti jetre, jer i male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s davanjem kandesartancileksetila/hidroklorotiazida bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska (hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija)

Kao što je slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban je oprez potreban u bolesnika koji imaju hemodinamički značajnu stenozu aortalnog ili mitralnog zaliska ili hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom u pravilu ne reagiraju na antihipertenzive koji djeluju na inhibiciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U ovih se bolesnika stoga ne preporučuje primjena lijeka Kandepres Plus.

Poremećaj ravnoteže elektrolita

Elektrolite u serumu treba određivati u primjerenim vremenskim intervalima. Tiazidi, uključujući i hidroklorotiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita (hiperkalcijemija, hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemija, hipokloremijska alkalozia).

Tiazidski diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija u mokraći i tako izazvati povremeno i blago povećanje koncentracije kalcija u serumu. Izrazita hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Tiazide treba prestati uzimati prije provođenja pretraga paratiroidne funkcije.

Hidroklorotiazid ovisno o dozi povećava izlučivanje kalija u mokraći, što može rezultirati hipokalemijom. Čini se da je taj učinak hidroklorotiazida manje izražen kad se uzima u kombinaciji s kandesartancileksetilom. Rizik od razvoja hipokalemije može biti veći u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika koji imaju jaku diurezu, u bolesnika s neodgovarajućim oralnim unosom elektrolita i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Liječenje kandesartancileksetilom može izazvati hiperkalijemiju, osobito kad su prisutni srčano zatajenje i/ili oštećenje funkcije bubrega. Istodobna primjena Kandepresa Plus i ACE inhibitora, aliskirena, diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, nadomjestaka soli ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast kalija u serumu (npr. heparin natrij, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol), može dovesti do porasta kalija u serumu. Kontrola razine kalija mora se poduzeti prema potrebi.

Poznato je da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u mokraći što može izazvati hipomagnezemiju.

Učinci na metabolizam i endokrini sustav

Liječenje tiazidskim diureticima može narušiti podnošenje glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin. Latentna šećerna bolest može se manifestirati tijekom liječenja tiazidima. S liječenjem tiazidima povezuje se i povećanje vrijednosti kolesterola i triglicerida. Pri dozi koju sadrži Kandepres Plus zabilježeni su minimalni ili nikakvi učinci.

Tiazidski diuretici povećavaju vrijednosti uratne kiseline u serumu i u osjetljivih bolesnika može doći do razvoja gihta.

Fotoosjetljivost

Slučajevi reakcija fotoosjetljivosti su bili prijavljeni tijekom korištenja tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prestati s terapijom. Ukoliko je nužno ponovo započeti terapiju, preporučuje se zaštita područja izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili pojavu boli oka i tipično se javljaju unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Primarno liječenje sastoji se od prekida primjene lijeka što je prije moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, biti će potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergije na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Kandepres Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Općenito

U bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (na primjer, bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje drugim lijekovima koji djeluju na taj sustav, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II, povezano je s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili rijetko s akutnim bubrežnim zatajenjem. Kao i kod ostalih antihipertenziva, preveliko sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili aterosklerotskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Do reakcija preosjetljivosti na hidroklorotiazid može doći u bolesnika s alergijom ili bronhalnom astmom u anamnezi, ili bez njih, ali su vjerojatnije u bolesnika s takvom povijesti bolesti.

Tijekom liječenja tiazidskim, diureticima zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematodes-a.

Drugi antihipertenzivi mogu pojačati antihipertenzivni učinak Kandepresa Plus.

Ovaj lijek sadrži laktozu kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galatoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti druge antihipertenzivne lijekove s utvrđenim profilom sigurnosti primjene za vrijeme trudnoće. Nakon što se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, i ukoliko je prikladno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom kliničkih farmakokinetičkih istraživanja ispitivani su varfarin, digoksin, oralni kontraceptivi (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid i nifedipin. U ovim ispitivanjima nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Može se očekivati da će djelovanje hidroklorotiazida na smanjenje kalija pojačati drugi lijekovi koji dovode do gubitka kalija i hipokalemije (npr. drugi kaliuretički diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G, derivati salicilatne kiseline, steroidi, ACTH).

Istodobna primjena Kandepresa Plus s diureticima koji štede kalij, dodatcima kalija, nadomjescima soli koji sadrže kalij ili drugim lijekovima koji inače mogu dovesti do povećanja razine kalija u serumu (npr. heparin natrij, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) može dovesti do povećanja serumskog kalija. Kontrola razine kalija mora se poduzeti prema potrebi (vidjeti dio 4.4.).

Hipokalemija i hipomagnezemija izazvane diureticima predispozicija su za moguće kardiotoksične učinke glikozida digitalisa i antiaritmika. Preporučuje se periodički nadzor vrijednosti kalija u serumu kad se Kandepres Plus daje istodobno s takvim lijekovima te sa slijedećim lijekovima koji mogu uzrokovati *torsades de pointes*:

- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Reverzibilno povećanje serumске koncentracije i toksičnosti litija zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima ili hidroklorotiazidom. Sličan učinak može se očekivati i s primjenom antagonista receptora angiotenzin II.

Upotreba kandesartana i hidroklorotiazida s litijem se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija pokaže nužnom, preporučuje se pomni nadzor razine litija u serumu.

Kada se antagonisti angiotenzin II receptora primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilatna kiselina > 3 g/dan i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i kod ACE inhibitora, istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje kalija u serumu, osobito u bolesnika s već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Navedenu kombinaciju mora se primjenjivati uz oprez, osobito u starijih osoba. Bolesnici moraju biti adekvatno hidrirani te se mora razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobnog liječenja i kasnije periodički.

Nesteroidni protuupalni lijekovi slabe diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak hidroklorotiazida. ApSORpciju hidroklorotiazida umanjuju kolestipol i kolestiramin.

Hidroklorotiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnih mišića (npr. tubokurarina).

Tiazidski diuretici mogu povećati serumske vrijednosti kalcija zbog smanjenoga izlučivanja. Ako se bolesniku moraju propisati preparati kalcija ili vitamina D, potrebno je nadzirati serumsku vrijednost kalcija te sukladno tome prilagoditi doziranje.

Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida.

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa smanjenjem motiliteta probavnog trakta i brzine pražnjenja želuca.

Tiazidi mogu povećati rizik od štetnih nuspojava koje izaziva amantadin.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova bubrežnim putem (npr. ciklofosamid, metotreksat) i pojačati njihov mijelosupresivni učinak.

Posturalnu hipotenziju može pogoršati istodobno uzimanje alkohola, barbiturata ili anestetika.

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. Može se javiti potreba za prilagodbom doze antidiijabetika, uključujući inzulin. Metformin treba primjenjivati s oprezom zbog rizika od laktatne acidoze inducirane mogućim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Hidroklorotiazid može dovesti do smanjenja arterijskog odgovora na vazopresorne amine (npr. adrenalin), ali ne u mjeri dovoljnoj da vazopresorni učinak izostane.

Hidroklorotiazid može povećati rizik od akutnog zatajenja bubrega osobito pri visokim dozama jednog kontrastnog sredstva.

Istodobna primjena s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija povezanih s gihtom.

Istodobna primjena s baklofenom, amifostinom, tricikličkim antidepresivima ili neurolepticima može dovesti do pojačanja antihipertenzivnog učinka te inducirati hipotenziju.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II:

Upotreba antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Upotreba antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dovoljni za izvođenje zaključaka; ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Slični rizici mogu biti prisutni s antagonistima receptora angiotenzina II, iako nema kontroliranih epidemioloških podataka za rizik s ovom skupinom lijekova. Osim ukoliko se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti druge antihipertenzivne lijekove s utvrđenim profilom sigurnosti primjene za vrijeme trudnoće. Nakon što se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, i ukoliko je prikladno, započeti s drugom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje u ljudi fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) u ljudi.

Ako se izlaganje antagonistima receptora angiotenzina II dogodilo tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pomno promatrati zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Podatke o reproduktivnoj toksičnosti kandesertana kod životinja vidjeti u dijelu 5.3.

Hidroklorotiazid:

Iskustva s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće su ograničena, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. S obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja hidroklorotiazida, njegova upotreba tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke kao što su žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentarne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II:

Budući da nema dostupnih informacija o upotrebi kandesartancileksetila/hidroklorotiazida tijekom dojenja, Kandepres Plus se ne preporučuje te treba dati prednost drugoj terapiji s bolje uspostavljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se izlučuje u ljudskom mlijeku u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Upotreba lijeka Kandepres Plus tijekom dojenja se ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima nije ispitivan. Pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima treba uzeti u obzir da tijekom liječenja kandesartancileksetilom/hidroklortiazidom može povremeno doći do omaglice ili umora.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kandesartancileksetilom/hidroklortiazidom nuspojave su bile blage i prolazne. Prestanak uzimanja lijeka radi nuspojava bio je sličan za kandesartancileksetil/hidroklortiazid (2,3 - 3,3%) i placebo (2,7 – 4,3%).

U kliničkim ispitivanjima s kandesartancileksetilom/hidroklortiazidom, nuspojave su bile ograničene na one koje su i prethodno bile prijavljivane za kandesartancileksetil i/ili hidroklortiazid.

Tablični prikaz nuspojava

Donja tablica prikazuje nuspojave iz kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. Prema skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika, nuspojave kandesartancileksetila definirane su na temelju incidencije štetnih događaja kandesartancileksetila, koja je veća za barem 1% nego za placebo.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| <i>Klasifikacija organskih sustava</i> | <i>Učestalost</i> | <i>Nuspojava</i> |
|---|----------------------|---|
| <i>Infekcije i infestacije</i> | Često | Respiratorne infekcije |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | Vrlo rijetko | Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | Vrlo rijetko | Hiperkalijemija, hiponatrijemija |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | Često | Omaglica/vrtoglavica, glavobolja |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i> | Vrlo rijetko | Kašalj |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | Vrlo rijetko | Mučnina |
| | Nepoznata učestalost | Proljev |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | Vrlo rijetko | Povišenje jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | Vrlo rijetko | Angioedem, osip, urtikarija, svrbež |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | Vrlo rijetko | Bol u leđima, artralgiya, mijalgija |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | Vrlo rijetko | Oštećenje funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega u podložnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.). |

Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom monoterapije hidroklorotiazidom, obično u dozi od 25 mg ili većoj:

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojava |
|--|----------------------|---|
| <i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i> | Nepoznato | Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | Rijetko | Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, depresija koštane srži, hemolitička anemija |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | Rijetko | Anafilaktičke reakcije |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | Često | Hiperglikemija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju i hipokalijemiju) |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | Vrlo rijetko | Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4) |
| | Rijetko | Respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem) |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | Rijetko | Poremećaji sna, depresija, nemir |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | Često | Ošamućenost, vrtoglavica |
| | Rijetko | Parestezije |
| <i>Poremećaji oka</i> | Rijetko | Prolazno zamućenje vida |
| | Nepoznata učestalost | Akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice |
| <i>Srčani poremećaji</i> | Rijetko | Srčane aritmije |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | Manje često | Posturalna hipotenzija |
| | Rijetko | Nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis) |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | Manje često | Anoreksija, gubitak apetita, iritacija želuca, proljev, konstipacija |
| | Rijetko | Pankreatitis |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | Rijetko | Žutica (intrahepatalna kolestatska žutica) |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | Manje često | Osip, urtikarija, reakcije fotoosjetljivosti |
| | Rijetko | Toksična epidermalna nekroliza |
| | Nepoznato | Sistemska lupus eritematodes, kožni lupus eritematodes |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | Rijetko | Mišićni spazam |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | Često | Glikozurija |
| | Rijetko | Poremećaj funkcije bubrega i intersticijski nefritis |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | Često | Slabost |
| | Rijetko | Vrućica |
| <i>Pretrage</i> | Često | Povećanje kolesterola i triglicerida |
| | Rijetko | Povećanje uree i serumskog kreatinina |

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka.

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prema farmakološkim osobinama, glavna manifestacija predoziranja kandesartancileksetilom vjerojatno bi bila simptomatska hipotenzija i omaglica. Prema individualnim prikazima slučajeva predoziranja (do najviše 672 mg kandesartancileksetila), oporavak bolesnika protekao je bez poteškoća.

Glavna manifestacija predoziranja hidroklorotiazidom akutni je gubitak tekućine i elektrolita. Simptomi poput omaglice, hipotenzije, žeđi, tahikardije, ventrikularne aritmije, sedacije/narušene svijesti te mišićnih grčeva također su zabilježeni.

Liječenje

Nema posebnih informacija o liječenju predoziranja kandesartancileksetilom/hidroklorotiazidom. Međutim, u slučaju predoziranja preporučuju se dolje navedene mjere.

Kad je potrebno, treba izazvati povraćanje ili provesti ispiranje želuca. Ako dođe do simptomatske hipotenzije, potrebno je provesti simptomatsko liječenje i nadzor vitalnih funkcija. Bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s podignutim nogama. Ako to nije dovoljno, potrebno je povećati volumen plazme infuzijom izotonične otopine soli. Ukoliko je potrebno, treba provjeriti i korigirati serumske elektrolite i acido-baznu ravnotežu. Ako ni te mjere nisu dovoljne, mogu se primijeniti simpatomimetički pripravci.

Kandesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Nije poznato do koje se mjere hemodijalizom može ukloniti hidroklorotiazid.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; Antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA06.

Mehanizam djelovanja

Angiotenzin II glavni je vazoaktivni hormon u renin-angiotenzin-aldosteron sustavu i ima ulogu u patofiziologiji hipertenzije i drugih kardiovaskularnih poremećaja. Ima ulogu i u patogenezi hipertrofije i oštećenja ciljnog organa. Glavni fiziološki učinci angiotenzina II, kao što su vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, regulacija homeostaze soli i vode te stimulacija staničnog rasta posredovani su receptorom tipa 1 (AT₁).

Farmakodinamički učinci

Kandesartancileksetil je prolijek, koji se hidrolizom estera tijekom apsorpcije iz probavnog trakta brzo pretvara u djelatnu tvar, kandesartan. Kandesartan je antagonist receptora angiotenzina II, selektivan za receptore AT₁, za koje se čvrsto veže i od kojih se sporo odvaja. Kandesartan nema agonističko

djelovanje.

Kandesartan ne utječe na ACE ili druge enzimske sustave koji se povezuju s primjenom ACE inhibitora. Budući da ne djeluju na razgradnju kinina ili na metabolizam drugih supstancija, kao primjerice supstance P, antagonisti receptora za angiotenzin II najvjerojatnije se ne mogu povezivati s kašljem. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su uspoređivani kandesartancileksetil i ACE inhibitori, incidencija kašlja bila je niža u bolesnika koji su primali kandesartancileksetil. Kandesartan se ne veže za, niti blokira, druge hormonske receptore ili ionske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Antagonizam AT₁ receptora rezultira o dozi ovisnim povećanjem razine renina, angiotenzina I i angiotenzina II u plazmi te smanjenjem razine aldosterona u plazmi.

Hidroklorotiazid inhibira aktivnu reapsorpciju natrija, poglavito u distalnim tubulima bubrega i potiče izlučivanje natrija, klorida i vode. Povećanje izlučivanja kalija i magnezija bubrežnim putem ovisi o dozi, dok se kalcij najvećim dijelom reapsorbira. Hidroklorotiazid smanjuje volumen plazme i izvanstanične tekućine te smanjuje minutni volumen srca i krvni tlak. Smanjenju krvnoga tlaka tijekom dugotrajnog liječenja doprinosi smanjeni periferni otpor.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci 8-16 mg kandesartancileksetila (prosječno 12 mg) jednom dnevno na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet ocjenjivani su tijekom jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja u 4 937 starijih bolesnika (dob 70 – 89 godina; 21% ih je imalo 80 ili više godina) s blagom do umjerenom hipertenzijom koji su praćeni prosječno 3,7 godina (*Study on Cognition and Prognosis in Eldery*). Bolesnici su primali kandesartan ili placebo uz drugo antihipertenzivno liječenje ukoliko je to bilo potrebno. Krvni tlak snižen je s 166/90 mmHg na 145/80 mmHg u skupini bolesnika koji su primali kandesartan, a s 167/90 mmHg na 149/82 mmHg u kontrolnoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike u primarnom ishodu, velikim kardiovaskularnim događajima (kardiovaskularna smrtnost, moždani udar i infarkt miokarda koji nisu imali fatalni ishod). U skupini bolesnika koji su primali kandesartan bilo je 26,7 događaja na 1000 bolesničkih godina, dok je u kontrolnoj skupini bilo 30,0 događaja na 1000 bolesničkih godina (relativni rizik 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Velike kliničke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta.

Kandesartan i hidroklorotiazid imaju aditivne antihipertenzivne učinke.

U hipertenzivnih bolesnika, kandesartancileksetil/hidroklorotiazid razultira o dozi ovisnim dugotrajnim sniženjem arterijskog krvnog tlaka bez refleksnog povećanja srčane frekvencije. Ništa ne ukazuje na ozbiljnu ili preveliku hipotenziju nakon prve doze ili na povratni (tzv. *rebound*) učinak nakon prestanka uzimanja lijeka.

Nakon jednokratne primjene kandesartancileksetila/hidroklorotiazida, do nastupa antihipertenzivnog učinka u pravilu dolazi unutar 2 sata. Kontinuiranom primjenom, snižavanje krvnog tlaka najvećim se dijelom postiže unutar 4 tjedna i održava se tijekom dugotrajnog liječenja.

Primijenjen jednom dnevno, kandesartancileksetil/hidroklorotiazid djelotvorno i stabilno snižava krvni tlak tijekom 24 sata, s malom razlikom između maksimalnog i najmanjeg učinka u intervalu između dviju doza. U jednom dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju pokazalo se da je kandesartancileksetil/hidroklorotiazid (16 mg/12,5 mg), primijenjen jednom dnevno, značajno više smanjivao krvni tlak i da je postignuta kontrola u značajno više bolesnika nego što je to bio slučaj sa sličnom kombinacijom losartana/hidroklorotiazid (50 mg/12,5 mg) jednom dnevno.

U dvostruko slijepim, randomiziranim kliničkim ispitivanjima incidencija nuspojava, poglavito kašlja, bila je niža tijekom liječenja kandesartan/hidroklorotiazidom nego tijekom liječenja kombinacijom ACE inhibitora i hidroklorotiazida.

U dva klinička ispitivanja (randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana placebom, s paralelnim skupinama) koja su uključivala 275 i 1524 randomizirana bolesnika, kombinacije

kandesartancileksetila/hidroklorotiazida od 32 mg/12,5 mg i 32 mg/25 mg su rezultirale u smanjenju krvnog tlaka od 22/15 mmHg i 21/14 mmHg, i bile su značajno učinkovitije nego pojedine monokomponente.

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, koje je uključivalo 1975 randomiziranih bolesnika koji nisu bili optimalno kontrolirani s 32 mg kandesartancileksetila jednom dnevno, dodatak 12,5 mg ili 25 mg hidroklorotiazida je rezultirao dodatnim smanjenjem krvnog tlaka. Kombinacija kandesartancileksetila/hidroklorotiazida od 32 mg/25 mg je bila značajno učinkovitija od kombinacije 32 mg/12,5 mg, a sveukupne srednje vrijednosti smanjenja krvnog tlaka iznosile su 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Kombinacija kandesartancileksetil/hidroklorotiazid podjednako je učinkovita u svih bolesnika, bez obzira na dob i spol.

Za sada nema podataka o primjeni kandesartancileksetila/hidroklorotiazida u bolesnika s bubrežnom bolešću/nefropatijom, smanjenom funkcijom lijevog ventrikla/kongestivnim srčanim zatajenjem i u bolesnika nakon infarkta miokarda.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzin II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili brožčano učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Konkomitantna primjena kandesartancileksetila i hidroklorotiazida nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku niti jednog od njih.

Apsorpcija i distribucija

Kandesartancileksetil

Nakon oralne primjene kandesartancileksetil se pretvara u djelatnu tvar kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana približno je 40% nakon primjene oralne suspenzije kandesartancileksetila. Pri usporedbi s oralnom suspenzijom, relativna bioraspoloživost tablete iznosi približno 34%, s vrlo malim odstupanjima. Srednja maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se 3 – 4 sata nakon uzimanja tablete. Koncentracija kandesartana u plazmi raste linearno s povećanjem doze u terapijskom rasponu doza. Nisu primijećene razlike u farmakokinetici kandesartana koje se odnose na spol. Na površinu ispod krivulje koncentracija u serumu-vrijeme (AUC) kandesartana, hrana nema značajnog učinka.

Kandesartan se snažno veže za proteine u plazmi (više od 99%). Prividni volumen distribucije kandesartana iznosi 0,1 l/kg.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se brzo apsorbira iz probavnog trakta s apsolutnom bioraspoloživosti od približno 70%. Istodobno uzimanje s hranom povećava apsorpciju za približno 15%. Bioraspoloživost može biti manja u bolesnika sa srčanim zatajenjem i izrazitim edemom.

Hidroklorotiazid se veže za bjelančevine u plazmi približno 60%. Prividni volumen distribucije iznosi približno 0,8 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Kandesartancileksetil

Kandesartan se uglavnom izlučuje nepromijenjen putem urina i žuči, a samo se manjim dijelom eliminira jetrenim metabolizmom (CYP2C9). Dostupne studije interakcije ne ukazuju da postoji učinak na CYP2C9 i CYP3A4. Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuju se interakcije *in vivo* s lijekovima čiji metabolizam ovisi o izoenzimima iz sustava citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4.

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kandesartana je oko 9 sati. Nema akumulacije nakon višekratnog doziranja. Poluvijek kandesartana ne mijenja se (otprilike 9 sati) nakon primjene kandesartancileksetila u kombinaciji s hidroklorotiazidom. Nakon višekratnog doziranja kombinacije, u usporedbi s monoterapijom, ne dolazi do dodatnog nakupljanja kandesartana.

Ukupni klirens kandesartana u plazmi iznosi oko 0,37 ml/min/kg, a renalni klirens oko 0,19 ml/min/kg. Bubrežna eliminacija kandesartana odvija se glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze ^{14}C -označenog kandesartancileksetila, približno se 26% doze izlučilo u urinu u obliku kandesartana, a oko 7% kao neaktivni metabolit, dok se približno 56% doze našlo u fecesu u obliku kandesartana, a 10% u obliku neaktivnog metabolita.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne metabolizira i izlučuje se skoro u potpunosti nepromijenjen glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) hidroklorotiazida približno je 8 sati. Oko 70% oralne doze izlučuje se u urinu unutar 48 sati. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida ostaje nepromijenjeno (približno 8 sati) nakon primjene u kombinaciji s kandesartancileksetilom. Nakon ponovljenih doza kombinacije ne dolazi do dodatnog nakupljanja hidroklorotiazida u usporedbi s monoterapijom.

Farmakokinetika posebnih skupina bolesnika

Kandesartancileksetil

U starijih bolesnika (iznad 65 godina) povećan je C_{max} i AUC kandesartana za približno 50%, odnosno 80%, u usporedbi s mladim bolesnicima. Reakcija krvnog tlaka i incidencija štetnih događaja nakon uzimanja kombinacije kandesartancileksetil/hidroklorotiazid bile su slične u starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, C_{max} i AUC kandesartana porasli su tijekom višekratnog doziranja za 50%, odnosno 70%, dok se poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) nije promijenilo u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Promjene u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega iznosile su za iste pokazatelje 50%, odnosno 110%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kandesartana približno se udvostručilo u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega. Farmakokinetika u bolesnika na hemodijalizi bila je slična vrijednostima u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

U dva ispitivanja, od kojih su oba uključivala bolesnike s blagom do umjereno oštećenom funkcijom jetre, primijećeno je povećanje srednje vrijednosti AUC kandesartana za približno 20% u jednom ispitivanju i 80% u drugom ispitivanju (vidjeti dio 4.2.). Nema iskustava s bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Hidroklorotiazid

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) hidroklorotiazida produljeno je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema novih kvalitativnih toksikoloških saznanja glede kombinacije u usporedbi s onima primijećenim za pojedine komponente. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, kandesartan je u visokim dozama djelovao na bubrege i na parametre crvenih krvnih stanica miševa, štakora, pasa i majmuna. Kandesartan je uzrokovao smanjenje vrijednosti parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Učinci na bubrege (primjerice tubularna regeneracija, dilatacija i bazofilija; povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi), bili su uzrokovani kandesartanom što bi se moglo pripisati hipotenzivnom učinku koji dovodi do promjena u renalnoj perfuziji. Dodatak hidroklorotiazida pojačava nefrotoksičnost kandesartana. Osim toga, kandesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su te promjene nastale farmakološkim djelovanjem kandesartana. Za terapijske doze kandesartana u ljudi hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerularnih stanica i da nemaju veliko kliničko značenje.

Fetotoksičnost kandesartana primijećena je u kasnoj fazi trudnoće. Dodavanje hidroklorotiazida nije značajno utjecalo na ishod studija fetalnog razvoja u štakora, miševa ili kunića (vidjeti dio 4.6.).

Kandesartan i hidroklorotiazid pokazuju genotoksičnu aktivnost u visokim koncentracijama/dozama. Podaci iz *in vivo* i *in vitro* testiranja genotoksičnosti pokazuju da kandesartan i hidroklorotiazid vjerojatno nemaju mutageni ili klastogeni učinak u uvjetima kliničke uporabe.

Nema dokaza o karcinogenosti kandesartana ni hidroklorotiazida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- natrijev dokuzat
- natrijev laurilsulfat

- karmelozakalcij
- kukuruzni škrob, prethodno geliran
- hidroksipropilceluloza
- laktoza hidrat
- magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-002835572

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. rujan 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak 2022.