POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Candea HCT 32 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 143,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

32 mg/25 mg tablete:
Rdeče rjave, lisaste, ovalne, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako H 32 na eni strani in z razdelilno zarezo na obeh straneh.
Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Candea HCT 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
Priporočeni odmerek zdravila Candea HCT je ena tableta enkrat na dan.

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

Večina antihipertenzivnega učinka je po navadi dosežena v 4 tednih po začetku zdravljenja.

Posebne populacije
Starejši
Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno.

Zmanjšan intravaskularni volumen
Pri bolnikih s tveganjem za hipotenzijo je priporočljiva titracija odmerka cileksetilkandesartanata, na primer pri bolnikih z verjetnim zmanjšanjem intravaskularnega volumna (pri teh bolnikih je morda primernejši začetni odmerek cileksetilkandesartanata 4 mg).

Okvarjeno delovanje ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 80 ml/min/1,73 m^2 telesne površine) je priporočljiva titracija odmerka.
Zdravilo Candea HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min/1,73 m^2 telesne površine) (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter
Pri bolnikih z blago do zmerno kronično okvaro delovanja jeter je priporočljiva titracija odmerka cileksetilkandesartanata.
Zdravilo Candea HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter in/ali holestazo (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Candea HCT pri otrocih in mladostnikih od rojstva do 18. leta starosti nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Candea HCT se lahko jemlje s hrano ali brez nje.
Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.
Med hidroklorotiazidom in hrano ni klinično pomembnih interakcij.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali za učinkovine, ki so derivati sulfonamida. Hidroklorotiazid je učinkovina, ki je derivat sulfonamida.
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina <30 ml/min/1,73 m^2 telesne površine).
- huda jetrna okvara in/ali holestaza.
- refraktorna hipokaliemija in hiperkalciemija.
- protin.
- Sočasna uporaba zdravila Candea HCT z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2 telesne površine) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje 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
Kot pri drugih učinkovinah, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, je pri dovzetnih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Candea HCT, mogoče pričakovati spremembe delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Presaditev ledvic
Pri bolnikih s presajeno ledvico je kliničnih podatkov o uporabi zdravila Candea HCT malo.

Stenoza ledvične arterije
Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARAII), lahko pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici zvišajo koncentracijo sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Zmanjšan intravaskularni volumen
Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija lahko pride do simptomatske hipotenzije, kot je značilno za druga zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Zato uporaba zdravila Candea HCT ni priporočljiva, dokler se to stanje ne popravi.

Anestezija in kirurški posegi
Med anestezijo in operacijo lahko pride pri bolnikih, ki se zdravijo z ARAII, do hipotenzije zaradi blokade sistema renin-angiotenzin. Zelo redko je hipotenzija tako huda, da je potrebno intravensko dodajanje tekočin in/ali vazopresorjev.

Jetrna okvara
Tiazide je treba pri bolnikih z jetrno okvaro ali progresivno boleznijo jeter uporabljati previdno, ker lahko manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo hepatično komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Candea HCT pri bolnikih z okvaro jeter ni.

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

Primarni hiperaldosteronizem
Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zato uporaba zdravila Candea HCT pri tej populaciji bolnikov ni priporočljiva.

Neravnovesje elektrolitov
Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Candea HCT, je treba v ustreznih časovnih razmakih preverjati vrednosti serumskih elektrolitov.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočin ali elektrolitov (hiperkalciemijo, hipokaliemijo, hiponatriemijo, hipomagneziemijo in hipokloremično alkalozo).

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo občasno in nekoliko zvišane serumske koncentracije kalcija. Izrazita hiperkalciemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba pred preiskavami delovanja paratiroidnih žlez prekiniti.

Hidroklorotiazid v odvisnosti od odmerka povečuje izločanje kalija z urinom, kar lahko vodi v hipokaliemijo. Ta učinek hidroklorotiazida se zdi manj izrazit, kadar ga dajemo v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom. Tveganje za hipokaliemijo je lahko povečano pri bolnikih s cirozo jeter, pri

bolnikih s povečano diurezo, pri 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 okvaro ledvic. Sočasna uporaba zdravila Candea HCT in zaviralcev ACE, aliskirena, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli oziroma drugih zdravil, ki lahko zvišajo serumske ravni kalija (npr. natrijev heparinat, kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), povzroči zvišanje ravni serumskega kalija. Koncentracijo kalija je treba ustrezno kontrolirati.
Tiazidi povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko vodi v hipomagneziemijo.

Vpliv na presnovo in endokrini sistem
Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki vpliva na toleranco za glukozo. Potrebno je lahko prilagajanje odmerka antidiabetičnega zdravila, vključno z insulinom. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko izrazi prikrita sladkorna bolezen. S tiazidnimi diuretiki so povezali tudi zvišanje ravni holesterola trigliceridov. Pri odmerkih, vsebovanih v zdravilu Candea HCT, so poročali le o minimalnih učinkih. Tiazidni diuretiki zvišajo koncentracijo serumske sečnine in lahko pri dovzetnih bolnikih povzročijo protin.

Fotosenzibilnost
V povezavi z uporabo tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzibilnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če pride med zdravljenjem do fotosenzibilnostnih reakcij, je priporočljivo prekiniti zdravljenje. Če je potrebna ponovna uvedba diuretika, je priporočljivo zavarovati dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim UVA žarkom.

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).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja:
Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akuten pojav poslabšanja vida ali bolečino v očeh in se običajno pojavijo v nekaj urah do tednih po pričetku zdravljenja z zdravilom. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če očesni tlak ostane nenadzorovan, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja lahko vključujejo alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Splošna opozorila
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali

obstoječo boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, vključno z ARAII, povezali z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali redkeje z akutno ledvično odpovedjo. Kot pri vseh zdravilih za obvladovanje visokega krvnega tlaka lahko čezmeren padec visokega krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali aterosklerozno možgansko-žilno boleznijo vodi v miokardni infarkt ali možgansko kap.
Preobčutljivostne reakcije za hidroklorotiazid se lahko pojavijo pri bolnikih z ali brez alergije ali bronhialne astme v anamnezi, vendar pa so bolj verjetne pri bolnikih, ki so kdaj v preteklosti imeli ti dve bolezni.
V povezavi z uporabo tiazidnih diuretikov so poročali o poslabšanju ali sprožitvi eritematoznega lupusa.

Druga antihipertenzivna zdravila lahko povečajo antihipertenzivni učinek zdravila Candea HCT.

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

Posebna opozorila za pomožne snovi:
To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Nosečnost
Zdravljenja z ARAII ne smemo uvajati med nosečnostjo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo preiti na alternativne antihipertenzivne oblike zdravljenja, ki so se izkazale kot varne za uporabo med nosečnostjo, razen če je nadaljevanje zdravljenja z ARAII nujno potrebno. Ko potrdimo nosečnost, je treba zdravljenje z ARAII nemudoma prekiniti in po potrebi začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
Uporaba zdravila Candea HCT lahko zaradi prisotnosti hidroklorotiazida povzroči pozitivne rezultate dopinških testov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med učinkovinami, ki so jih raziskali 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 in ta učinek lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega benzilpenicilinata, derivatov salicilne kisline, steroidov, ACTH).

Sočasna uporaba zdravila Candea HCT in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. natrijevega heparinata, kotrimoksazola, poznanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko hipertenzivnim bolnikom poveča koncentracije kalija v serumu. Koncentracijo kalija je treba kontrolirati, kot je primerno (glejte poglavje 4.4).

Z diuretiki povzročena hipokaliemija in hipomagneziemija povečujeta nagnjenost h kardiotoksičnim učinkom digitalisnih glikozidov in antiaritmičnih zdravil. Redne kontrole kalija v serumu so priporočljive, če je zdravilo Candea HCT uporabljeno s takšnimi zdravili ter z naslednjimi zdravili, ki lahko izzovejo *torsades de pointes*:

- antiaritmiki iz skupine Ia (kot so npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- antiaritmiki iz skupine III (kot so npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- nekaterimi antipsihotiki (kot so npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- nekaterimi drugimi zdravili (kot so 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 hidroklorotiazida so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. O podobnem učinku so poročali pri ARAII. Uporaba kandesartana in hidroklorotiazida skupaj z litijem ni priporočljiva. Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

Če so ARAII uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) ali neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Tako kot zaviralci ACE lahko tudi ARAII, uporabljeni hkrati z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, povečajo tveganje poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) in povečane koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih, ki imajo že sicer slabo delovanje ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba kontrolirati delovanje ledvic.
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 zaradi zmanjšanja izločanja kalcija povečajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali vitamin D, je treba koncentracijo kalcija v serumu kontrolirati in odmerek ustrezno prilagoditi.

Tiazidi lahko povečajo 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 neželenih učinkov amantadina.

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

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

Zdravljenje s tiazidnim diuretikom lahko poslabša toleranco za glukozo. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, vključno z insulinom. Metformin je treba uporabljati

previdno. Zaradi možne funkcijske odpovedi ledvic, povezane s hidroklorotiazidom, namreč obstaja tveganje laktacidoze.

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

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

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje hiperurikemije in zapletov protinske vrste.

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 hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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 (ARAII):

Uporaba ARAII ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba ARAII 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 izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja ob uporabi ARAII, lahko obstaja podobno tveganje tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo zanositev, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje, z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z ARAII nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba zdravljenje z ARAII nemudoma prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Izpostavljenost ARAII v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če pride do izpostavljenosti ARAII od drugega trimesečja nosečnosti dalje, se priporoča pregled lobanje in delovanja ledvic z ultrazvokom.

Otroke, katerih matere so prejemale ARAII, je treba skrbno preverjati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:
Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, še zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih niso zadostne.
Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Zaradi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti vpliva na fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu in novorojencu povzroči učinke kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati v primeru gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije, zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentarne hipoperfuzije, brez koristnih učinkov na potek bolezni.
Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Dojenje

Antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARAII):
Zaradi pomanjkanja informacij v zvezi z uporabo zdravila Candea HCT med dojenjem njegova uporaba v tem obdobju ni priporočljiva. Med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali nedonošenčkov, je treba dati prednost alternativnim zdravljenjem z bolj uveljavljenimi varnostnimi profili.

Hidroklorotiazid:
Hidroklorotiazid se v manjši meri izloča v materino mleko. Tiazidi v visokih odmerkih močno povečajo diurezo, zato lahko ustavijo nastajanje mleka. Med dojenjem uporaba zdravila Candea HCT ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Kljub temu je treba upoštevati možnost, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Candea HCT občasno pojavita omotičnost in utrujenost, kar lahko vpliva na reakcijske sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

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

V kliničnih preskušanjih s cileksetilkandesartanatom/hidroklorotiazidom so bili neželeni učinki omejeni na tiste, ki so bili že pred tem opisani s cileksetilkandesartanatom in/ali hidroklorotiazidom.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke cileksetilkandesartanata iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja. V skupni analizi podatkov kliničnih preskušanj pri hipertenzivnih bolnikih so bili neželeni učinki s cileksetilkandesartanatom opredeljeni kot incidenca neželenih učinkov s cileksetilkandesartanatom, vsaj 1 % večja od tiste s placebom.

Pogostnosti, uporabljane v preglednicah v celotnem poglavju 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) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Okužbe in infestacije	pogosti	okužbe dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperkaliemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	pogosti	omotičnost/vrtoglavica, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	navzea
	neznana pogostnost	driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	povišane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, koprivnica, srbenje
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečina v hrbtu, artralgija, mialgija
Bolezni sečil	zelo redki	ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo pri dovzetnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, povezane s samostojnim zdravljenjem s hidroklorotiazidom, navadno pri odmerkih 25 mg ali višjih.

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	anafilaktična reakcija
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	parestezija
Očesne bolezni	redki	prehodno zamegljen vid
	neznana pogostnost	odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	redki	srčna aritmija
Žilne bolezni	občasni	ortostatska 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 teka, draženje želodca, driska, zaprtje
	redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	zlatenica (intrahepatična holestazna zlatenica)
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj, koprivnica, fotosenzitivnostne reakcije
	redki	toksična epidermalna nekroliza
	neznana pogostnost	sistemski eritematozni lupus, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	mišični krč
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)*
Bolezni sečil	pogosti	glikozurija
	redki	motnje v delovanju ledvic in intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	šibkost
	redki	zvišana telesna temperatura
Preiskave	pogosti	povišane vrednosti holesterola in trigliceridov
	redki	povišane vrednosti BUN in serumskega

		kreatinina

*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
Glede na farmakološke značilnosti sta najverjetnejši posledici prevelikega odmerjanja cileksetilkandesartanata simptomatska hipotenzija in omotičnost. V posameznih primerih prevelikega odmerjanja (pri odmerkih do 672 mg cileksetilkandesartanata) si je bolnik opomogel brez večjih težav. Najpomembnejša posledica prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida je akutna izguba tekočin in elektrolitov. Pojavijo se lahko tudi simptomi kot omotičnost, hipotenzija, žeja, tahikardija, ventrikularna aritmija, sedacija/motnje zavesti in mišični krči.

Zdravljenje
Glede zdravljenja prevelikega odmerjanja zdravila Candea HCT ni na voljo posebnih informacij. V primerih prevelikega odmerjanja pa se priporočajo naslednji ukrepi.

Kadar je to indicirano, izzovemo bruhanje ali opravimo izpiranje želodca. V primeru simptomatske hipotenzije izvajamo simptomatsko zdravljenje ter nadzorujemo vitalne znake. Bolnika namestimo v ležeči položaj s privzdignjenimi nogami. Če to ne zadošča, povečamo volumen plazme z infuzijo izotonične fiziološke raztopine. Preverjamo ravnovesje serumskih elektrolitov in kislin in ga popravimo, če je potrebno. Če zgoraj navedeni ukrepi ne zadoščajo, uvedemo simpatomimetična zdravila.

Kandesartana iz krvnega obtoka ne moremo odstraniti s hemodializo. Ni znano, do kakšne mere se lahko s hemodializo 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 je pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije in drugih kardiovaskularnih motenj. Je tudi dejavnik v patogenezi hipertrofije organov in končne okvare organov. Najpomembnejši fiziološki učinki

angiotenzina II, kot so vazokonstrikcija, stimulacija izločanja aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter spodbujanje celične rasti, potekajo preko receptorja tipa 1 (AT_1).

Farmakodinamični učinki
Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, ki se med absorpcijo iz prebavil s hidrolizo estra hitro pretvori v aktivno učinkovino kandesartan. Kandesartan je ARAII s selektivnim delovanjem za receptorje AT_1. Trdno se veže na receptor in počasi sprošča z njega. Nima agonističnega učinka.

Kandesartan ne vpliva na ACE ali druge encimske sisteme, ki so običajno povezani z uporabo zaviralcev ACE. Ker ne vpliva na degradacijo kininov ali na presnovo drugih spojin kot je substanca P, je malo verjetno, da bi bili ARAII povezani s kašljem. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih so primerjali cileksetilkandesartanat z zaviralci ACE, je bila incidenca kašlja nižja pri bolnikih, ki so prejemali cileksetilkandesartanat. Kandesartan se ne veže na niti ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Antagonizem receptorjev AT_1 povzroči od odmerka odvisen porast plazemskih ravni renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter upad plazemskih koncentracij aldosterona.

Klinična učinkovitost in varnost
Učinek cileksetilkandesartanata v odmerku 8-16 mg (povprečni odmerek 12 mg) enkrat na dan na srčno-žilno obolevnost in smrtnost so ocenjevali v randomiziranem kliničnem preskušanju na 4.937 starejših bolnikih (starih 70-89 let, 21 % je bilo starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo. Spremljanje je v povprečju trajalo 3,7 let (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Bolniki so prejemali kandesartan ali placebo, po potrebi hkrati z drugim antihipertenzivnim zdravljenjem. Krvni tlak se je znižal s 166/90 na 145/80 mmHg v skupini, ki je prejemala kandesartan, ter s 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolni skupini. Glede primarnega opazovanega dogodka, resnih srčno-žilnih dogodkov (srčno-žilna smrtnost, možganska kap in miokardni infarkt, ki se ne končata s smrtjo) ni bilo statistično pomembne razlike. V skupini s kandersartanom je bilo 26,7 dogodkov na 1000 bolnikov-let v primerjavi s 30,0 dogodkov na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini (relativno tveganje 0,89, 95 % CI 0,75 do 1,06, p=0,19).

Hidroklorotiazid zavira aktivno reabsorpcijo natrija, predvsem v distalnih ledvičnih tubulih, in spodbuja izločanje natrija, klorida in vode. Izločanje kalija in magnezija skozi ledvice se povečuje v odvisnosti od odmerka, medtem ko se kalcij reabsorbira bolj obsežno. Hidroklorotiazid zmanjša volumen plazme in izvencelične tekočine ter zmanjša iztisni volumen srca in krvni tlak. Med dolgotrajnim zdravljenjem zmanjšan periferni upor prispeva k znižanju krvnega tlaka.

Obsežne klinične študije so pokazale, da dolgoročno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za srčno-žilno obolevnost in smrtnost.

Kandesartan in hidroklorotiazid imata aditivni antihipertenziven učinek.

Pri bolnikih s hipertenzijo povzroči cileksetilkandesartanat/ hidroklorotiazid od odmerka odvisno in dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka brez refleksnega zvišanja srčnega ritma. Po prenehanju zdravljenja ne pride do pomembnega povečanja hipotenzije ali povratnega učinka. Po dajanju enkratnega odmerka cileksetilkandesartanata/ hidroklorotiazida se antihipertezivni učinek navadno pojavi v 2 urah. Z nadaljevanjem zdravljenja pride do največjega znižanja krvnega tlaka v štirih tednih, ta učinek se pri dolgotrajnem zdravljenju vzdržuje. Cileksetilkandesartanat/ hidroklorotiazid, odmerjan enkrat na dan, zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka, ki se vzdržuje 24 ur, z majhno razliko med največjim in najmanjšim učinkom v odmernem intervalu. V dvojno slepi, randomizirani študiji je kombinacija cileksetilkandesartanat /hidroklorotiazid 16 mg/12,5 mg, odmerjana enkrat na dan, znižala krvni tlak bistveno bolj ter uredila tlak pri bistveno 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, nižja med zdravljenjem s kombinacijo cileksetilkandesartanat/hidroklorotiazid kot med zdravljenjem s kombinacijami zaviralcev ACE in hidroklorotiazida.

V dveh kliničnih študijah (randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih 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 ustrezni sestavini v monoterapiji.

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji vzporednih skupin s 1975 randomiziranimi bolniki, ki niso bili optimalno urejeni z 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 enako učinkovita pri bolnikih ne glede na starost in spol.

Trenutno ni na voljo podatkov o uporabi kombinacije cileksetilkandesartanat/hidroklorotiazid pri bolnikih z boleznijo ledvic/nefropatijo, zmanjšano funkcijo levega prekata/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 Nephrology 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 prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni proučevani neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

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 karcinom. 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).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba cileksetilkandesartanata in hidroklorotiazida ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enega ali drugega zdravila.

Absorpcija in porazdelitev

Cileksetilkandesartanat
Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanat pretvori v aktivno učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana po dajanju peroralne raztopine cileksetilkandesartanata je približno 40 %. Relativna biološka uporabnost po dajanju tablet cileksetilkandesartanata v primerjavi z enako peroralno raztopino je približno 34 %, z zelo nizko variabilnostjo. Povprečne najvišje serumske koncentracije (C_{max}) so dosežene v 3-4 urah po zaužitju tablete. Serumske koncentracije kandesartana naraščajo linearno z zviševanjem odmerkov v razponu terapevtskih odmerkov. Pri farmakokinetiki kandesartana niso opazili razlik, povezanih s spolom. Hrana ni pomembno vplivala na površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC).

Kandesartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (več kot 99 %). Volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg.

Hidroklorotiazid
Hidroklorotiazid se hitro absorbira iz prebavil. Absolutna biološka uporabnost je približno 70 %. Sočasno uživanje hrane poveča absorpcijo za približno 15 %. Biološka uporabnost je lahko manjša pri bolnikih s srčnim popuščanjem in izrazitim edemom.

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

Biotransformacija in izločanje

Cileksetilkandesartanat
Kandesartan se pretežno izloča v nespremenjeni obliki z urinom in žolčem in le v manjši meri s presnovo v jetrih (CYP2C9). Razpoložljive študije interakcij ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Po podatkih *in vitro* ni pričakovati *in vivo* interakcije z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Končni razpolovni čas ($t_{½}$) kandesartana je približno 9 ur. Kopičenja po večkratnem odmerjanju ni. Po dajanju cileksetilkandesartanata v kombinaciji s hidroklorotiazidom ostane razpolovni čas kandesartana nespremenjen (približno 9 h). Tudi po dajanju večkratnih odmerkov kombinacije ni prišlo do dodatnega kopičenja kandesartana v primerjavi z monoterapijo.

Skupni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg, z ledvičnim očistkom približno 0,19 ml/min/kg. Izločanje kandesartana skozi ledvice poteka tako z glomerularno filtracijo kot aktivno tubularno sekrecijo. Po zaužitju peroralnega odmerka s ^{14}C označenega cileksetilkandesartanata se približno 26 % odmerka izloči v urin kot kandesartan in 7 % kot neaktivni presnovek. Z blatom se izloči približno 56 % odmerka kot kandesartan in 10 % kot neaktivni presnovek.

Hidroklorotiazid
Hidroklorotiazid se ne presnavlja in se skoraj v celoti v nespremenjeni obliki z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo izloči skozi ledvice. Končni razpolovni čas ($t_{½}$) hidroklorotiazida je

približno 8 ur. Približno 70 % peroralnega odmerka se izloči z urinom v 48 urah. Po dajanju hidroklorotiazida v kombinaciji s cileksetilkandesartanatom ostane razpolovni čas hidroklorotiazida nespremenjen (približno 8 ur). Po dajanju večkratnih odmerkov ni prišlo do dodatnega kopičenja hidroklorotiazida v primerjavi z monoterapijo.

Posebne populacije

Cileksetilkandesartanat
Pri starejših bolnikih (starejših od 65 let), sta bila C_{max} in AUC kandesartana za približno 50 % oziroma 80 % večja kot pri mladih bolnikih. Odziv krvnega tlaka in pojavnost neželenih učinkov pa sta bila po danem odmerku cileksetilkandesartanata/hidroklorotiazida tako pri starejših kot mlajših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, sta se C_{max} in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem zvišala za približno 50 % oziroma 70 %, končni razpolovni čas ($t_{½}$) pa se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni spremenil. Ustrezne spremembe pri bolnikih s hudo ledvično okvaro so bile približno 50 % oziroma 110 %. Končni razpolovni čas kandesartana je bil pri bolnikih s hudo ledvično okvaro približno podvojen. Farmakokinetika pri bolnikih, ki so prejemali hemodializo, je bila podobna kot pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

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 razpolovni čas hidroklorotiazida je podaljšan pri bolnikih z ledvično okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V zvezi s kombinacijo učinkovin ni na voljo nobenih kvalitativno novih ugotovitev glede toksičnosti, v primerjavi s tistimi, ki so jih že opazili za vsako posamezno učinkovino. V predkliničnih študijah varnosti s samim kandersartanom so pri visokih odmerkih opazili škodljive učinke na ledvice in parametre rdeče krvne slike pri miših, podganah, psih in opicah. Kandesartan je povzročil zmanjšanje eritrocitnih indeksov (število eritrocitov, hemoglobin, hematokrit). Vpliv na ledvice (na primer regeneracija, dilatacija in bazofilija v tubulih, zvišane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina) so bile posledica vpliva kandesartana, kar bi lahko pripisali hipotenzivnemu učinku, ki vodi v spremembe ledvične perfuzije. Dodajanje hidroklorotiazida okrepi nefrotoksičnost kandesartana. Razen tega je kandesartan induciral hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Te spremembe naj bi bile posledica farmakoloških učinkov kandesartana in nimajo posebnega kliničnega pomena.

Pri brejih živalih, ki so prejemale kandesartan v pozni brejosti, so opazili fetotoksičnost. Kombinacija s hidroklorotiazidom ni imela pomembnega vpliva na izid študij fetalnega razvoja pri podganah, miših ali kuncih (glejte poglavje 4.6).

Tako kandesartan kot hidroklorotiazid sta genotoksična pri zelo visokih koncentracijah/odmerkih. Podatki iz *in vitro* ter *in vivo* študij genotoksičnosti kažejo, da kandesartan pri pogojih klinične uporabe zelo malo verjetno izraža mutagene ali klastogene učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)
titanov oksid (E171)
koruzni škrob
povidon K30
karagenan (E407)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Rok uporabnosti zdravila po prvem odprtju plastenke: 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/Al pretisni omot s sušilnim sredstvom: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ali 300 tablet
Plastenka iz HDPE s PP zaporko in sušilnim sredstvom: 56 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi..

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00331/062-073

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 6. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 6. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 2. 2022