

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CANZENO HCT 8 mg/12,5 mg comprimate
CANZENO HCT 16 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

< CANZENO HCT 8 mg/12,5 mg comprimate >

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

< CANZENO HCT 16 mg/12,5 mg comprimate >

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

CANZENO HCT 8 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză 111,43 mg.

CANZENO HCT 16 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză 103,83 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

< CANZENO HCT 8 mg/12,5 mg >

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu CH/8 pe aceeași față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

< CANZENO HCT 16 mg/12,5 mg >

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu CH/16 pe aceeași față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CANZENO HCT este indicat pentru:

- Tratatamentul hipertensiunii arteriale primare insuficient controlată prin monoterapia cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de CANZENO HCT este de un comprimat, o dată pe zi.

Se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare substanță activă în parte (candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea de la monoterapie la administrarea CANZENO HCT. Se recomandă stabilirea treptată a dozei de candesartan cilexetil, atunci când se face trecerea de la monoterapia cu hidroclorotiazidă.

CANZENO HCT poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată optim prin monoterapia cu candesartan cilexetil, hidroclorotiazidă sau prin administrarea de CANZENO HCT care conține substanțele active la cele mai mici doze.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv se obține, de regulă, după 4 săptămâni de la inițierea tratamentului (vezi pct 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Depleție volemică

Se recomandă stabilirea treptată a dozei de candesartan cilexetil la pacienții cu risc de hipotensiune arterială, cum sunt pacienții cu suspiciune de depleție volemică (pentru acești pacienți, se poate lua în considerare o doză inițială de 4 mg candesartan cilexetil).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei de 30-80 ml/min/1,73 m² suprafață corporală (SC)), este recomandată creșterea treptată a dozei. CANZENO HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min și 1,73 m² suprafață corporală) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică cronică ușoară până la moderată se recomandă ca doza de candesartan cilexetil să fie crescută treptat.

CANZENO HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea CANZENO HCT nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

CANZENO HCT poate fi administrat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

Nu există interacțiuni clinic semnificative între hidroclorotiazidă și alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la derivații de sulfonamidă. Hidroclorotiazida este un derivat de sulfonamidă.
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min și 1,73 m² suprafață corporală)
- Insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză
- Hipopotasemie și hipercalemie refractare la tratament
- Gută
- Administrarea concomitentă a CANZENO HCT împreună cu medicamente ce conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73m²)(vezi pct 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui este asociată cu incidența crescută a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și afectării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocașii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență renală

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, se pot anticipa modificări ale funcției renale la pacienții susceptibili tratați cu Canzeno HCT (vezi pct. 4.3).

Transplant renal

Experiența clinică legată de administrarea candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant renal este limitată.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II), pot determina o creștere a concentrațiilor plasmaticice ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Depleție volemică intravasculară

La pacienții cu depleție volemică intravasculară și/sau depleție de sodiu poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, ca și în cazul altor substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, nu se recomandă administrarea CANZENO HCT până când depleția volemică și/sau depleția de sodiu nu au fost corectate.

Anestezie și intervenții chirurgicale

Ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în timpul anesteziei și intervențiilor chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști de angiotensină II poate să apară hipotensiune arterială. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât este necesară administrarea intravenoasă de lichide și/sau vasopresoare.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece în astfel de cazuri chiar și modificări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot cauza coma hepatică. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cu insuficiență hepatică.

Stenoză a valvei aortice și mitrale/cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă atenție deosebită în cazul pacienților cu stenoză a valvei aortice sau mitrale cu semnificație hemodinamică sau în cazul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, utilizarea CANZENO HCT nu este recomandată la această grupă de pacienți.

Dezechilibru electrolitic

Valorile electroliților serici trebuie determinate periodic și la intervale adecvate.

Tiazidele, incluzând hidroclorotiazida, pot determina dezechilibrul hidric și electrolitic (hipercalcemie, hipopotasemie, hiponatremie, hipomagnezemie și alcaloză hipocloremică).

Diureticele tiazidice pot reduce excreția renală de calciu și pot cauza creșterea intermitentă și ușoară a calcemiei. Hipercalcemia semnificativă poate fi un semn de hiperparatiroidie latentă. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înainte de verificarea funcției paratiroidiene.

Excreția renală de potasiu crește în mod dependent de doza de hidroclorotiazidă, ceea ce poate duce la hipopotasemie. Acest efect al hidroclorotiazidei pare să fie mai puțin evident atunci când se administrează în asociere cu candesartan cilexetil. Riscul de hipopotasemie poate fi crescut la pacienții cu ciroză hepatică, la cei care urmează un tratament de diureză forțată, în cazul administrării orale necorespunzătoare de electroliți și la pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH).

Administrarea de candesartan cilexetil poate cauza hiperpotasemie, în special în caz de insuficiență cardiacă și/sau insuficiență renală preexistentă. Administrarea concomitentă de CANZENO HCT cu inhibitori ECA, aliskiren, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu, heparină sodică, co-trimoxazol cunoscut și sub numele de trimetoprim/sulfametoxazol) poate determina creșterea potasemiei. Este necesară monitorizarea regulată a potasemiei.

S-a observat că tiazidele cresc excreția renală de magneziu, fapt care poate determina hipomagnezemie.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, incluzând insulina. În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest. Tratamentul cu diuretice tiazidice a fost asociat cu creșteri ale colesterolemiei și trigliceridemie. La dozele conținute în CANZENO HCT, s-au observat doar efecte minimale cu privire la acest aspect. Diureticele tiazidice cresc concentrațiile plasmatice de acid uric și pot precipita guta la pacienții susceptibili.

Fotosensibilitate

În timpul utilizării diureticelor tiazidice s-au raportat reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă oprirea tratamentului. În cazul în care reluarea administrării tratamentului este considerată esențială, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiații artificiale de tip UVA.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi îngust secundar

Sulfonamida sau derivații de sulfonamidă pot cauza o reacție idiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului.

Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării medicamentului cât mai repede posibil. Trebuie luat în considerare tratamentul medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină (Vezi pct. 4.8).

Generalități

La pacienții cu tonus vascular și funcție renală dependente în mod predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care acționează asupra acestui sistem incluzând ARA II, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea marcată a tensiunii arteriale la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară aterosclerotică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot apărea la pacienți cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic. În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice s-a observat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Efectul antihipertensiv al CANZENO HCT poate fi exacerbat de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edeemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CANZENO HCT și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru Angiotensină II (ARAI)

Tratamentul cu ARA II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată sarcina, trebuie oprit imediat tratamentul cu ARA II și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Sportivi

Sportivii trebuie avertizați că acest medicament conține hidroclorotiazidă, o substanță activă care poate determina reacții pozitive la testele antidoping.

Excipienți

Acest medicament conține excipientul lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În studiile clinice de farmacocinetică, s-au testat în vederea evaluării posibilelor interacțiuni următoarele substanțe: warfarină, digoxină, contraceptive orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamidă și nifedipină. În aceste studii nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice cu semnificație clinică.

Efectul de depleție a potasiului determinat de hidroclorotiazidă poate fi potențat de alte medicamente care au capacitatea de a cauza pierderi de potasiu și hipopotasemie (de exemplu alte diuretice care duc la creșterea excreției de potasiu, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, derivați de acid salicilic, corticosteroizi, ACTH).

Administrarea concomitentă de CANZENO HCT cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină sodică, co-trimoxazol, cunoscut și sub numele de trimetoprim/sulfametoxazol) poate duce la creșteri ale potasemiei. Potasemia trebuie monitorizată corespunzător (vezi pct. 4.4).

Hipopotasemia și hipomagnezemia induse de diuretice reprezintă factori de susceptibilitate pentru posibilele efecte cardiotoxice ale glicozidelor digitale și ale medicamentelor antiaritmice. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei atunci când CANZENO HCT este administrat concomitent cu astfel de medicamente, precum și cu următoarele medicamente care pot induce torsada vârfurilor:

- antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- alte medicamente (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, ketanserină, mizolastin, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.)

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatică a litiului și ale toxicității litiului în cazul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau hidroclorotiazidă. Un efect similar a fost raportat și în cazul ARA II. Utilizarea candesartanului și hidroclorotiazidei concomitent cu litiu nu este recomandată. În cazul în care utilizarea concomitentă se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatică de litiu.

Atunci când ARA II sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (adică inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective), se poate produce atenuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ACE, utilizarea concomitentă a ARA II și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută și la o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie să se ia în considerare monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

Efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale hidroclorotiazidei sunt atenuate de AINS.

Absorbția hidroclorotiazidei este redusă de colestipol și colestiramină.

Efectul relaxantelor musculare nedepolarizante (de exemplu tubocurarină) poate fi potențat de către hidroclorotiazidă.

Diureticele tiazidice pot crește calcemia ca urmare a excreției renale reduse. În cazul în care trebuie prescrise suplimente de calciu sau vitamina D, trebuie monitorizată calcemia, iar doza trebuie să fie ajustată corespunzător.

Efectul hiperglicemic al beta-blocantelor și diazoxidei poate fi accentuat de către tiazide.

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor tiazidice, prin reducerea motilității gastrointestinale și a vitezei de golire gastrică.

Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat), crescând astfel efectul mielosupresor al acestora.

Hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de consumul concomitent de alcool etilic sau utilizarea concomitentă de barbiturice sau anestezice.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice, incluzând insulina. Metformina trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului de acidoză lactică, indusă de posibila insuficiență renală funcțională legată de administrarea de hidroclorotiazidă.

Hidroclorotiazida poate determina scăderea răspunsului arterial la aminele vasopresoare (de exemplu adrenalina), însă nu suficient pentru a exclude un efect hipertensiv.

Hidroclorotiazida poate crește riscul de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării concomitente de doze mari de substanțe de contrast care conțin iod.

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și complicații de tip gutos.

Tratamentul concomitent cu baclofen, amifostin, antidepresive triciclice sau neuroleptice poate duce la accentuarea efectului antihipertensiv și poate provoca hipotensiune arterială.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II)

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice provenite din studii controlate privind riscul tratamentului cu ARA II, riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină.

Când este diagnosticată sarcina, trebuie oprit imediat tratamentul cu ARA II și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la ARA II în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuare a funcției renale, oligoamnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi și pct. 5.3). În cazul în care expunerea la ARA II a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat ARA II trebuie monitorizați atent din punct de vedere al apariției hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Datele provenite din studii la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite circulația fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări electrolitice și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemelor gestaționale, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără niciun efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Alăptarea

Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II)

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea de candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea CANZENO HCT, fiind preferabil un alt tratament, cu un profil de siguranță mai bine stabilit în ceea ce privește utilizarea în timpul alăptării, în special dacă este vorba de alăptarea unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida se elimină în cantități mici în laptele uman. În doze mari, tiazidele determină un efect diuretic intens, putând inhiba secreția lactatăă. Nu se recomandă utilizarea CANZENO HCT în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje, trebuie avut în vedere faptul că în timpul administrării CANZENO HCT pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate în care s-a administrat candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul tratamentului cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă (2,3-3,3%) și în cazul administrării placebo (2,7-4,3%).

În studiile clinice în care s-a administrat candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse s-au limitat la cele raportate anterior la candesartan cilexetil și/sau hidroclorotiazidă.

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse la candesartan cilexetil, raportate în studii clinice și după punerea pe piață. În urma analizei bazei de date a studiilor clinice efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mare decât incidența observată în cazul placebo.

Frecvențele utilizate în tabelele de la pct. 4.8 sunt foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperpotasemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastrointestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Durere la nivelul spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Disfuncție renală, incluzând insuficiență renală la pacienții cu predispoziție (vezi pct. 4.4).

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse la hidroclorotiazidă administrată în monoterapie, care apar în mod obișnuit la doze de 25 mg sau mai mari.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)
Tulburări hematologice și limfatică	Rare	Leucopenie, neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică supresie medulară, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperglicemie, hiperuricemie, tulburări electrolitice (incluzând hiponatremia și hipopotasemie)
Tulburări psihice	Rare	Tulburări ale somnului, depresie, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Stare de confuzie, vertij
	Rare	Parestezii
Tulburări oculare	Rare	Vedere încetoșată temporar
	Cu frecvență necunoscută	Miopie acută, glaucom acut cu unghi închis secundar, efuziune coroidiană
Tulburări cardiace	Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Detresă respiratorie (incluzând pneumonită și edem pulmonar)
	Foarte rare	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, iritație gastrică, diaree, constipație
	Rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Rare	Icter (icter colestatic intrahepatic)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, reacții de fotosensibilitate
	Rare	Necroliză epidermică toxică
	Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos sistemic, lupus eritematos cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasm muscular
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Glucozurie
	Rare	Disfuncție renală și nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Slăbiciune
	Rare	Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale colesterolemiei și trigliceridemie
	Rare	Creșteri ale ureei sanguine și a creatininemiei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerentelor farmacologice, principalele manifestări ale supradozajului cu candesartan cilexetil sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportările individuale ale unor cazuri de supradozaj (cu doze de până la 672 mg candesartan cilexetil), starea pacienților s-a ameliorat fără evenimente.

Manifestarea principală a supradozajului cu hidroclorotiazidă este pierderea acută de lichide și electroliți. De asemenea, au fost observate simptome cum sunt amețeli, hipotensiune arterială, sete, tahicardie, aritmii ventriculare, sedare/afectare a stării de conștiență și crampe musculare.

Abordare terapeutică

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă. Cu toate acestea, în caz de supradozaj, se recomandă următoarele măsuri.

Atunci când este indicat, trebuie să se ia în considerare inducerea emezei și lavajul gastric. În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în clinostatism cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie mărit volumul plasmatic prin administrarea în perfuzie a unei soluții saline izotone. Trebuie monitorizați electroliții serici și echilibrul acido-bazic și trebuie luate măsuri de corectare, în cazul în care acest lucru este necesar. Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile terapeutice prezentate mai sus nu sunt suficiente.

Candesartanul nu poate fi îndepărtat din organism prin hemodializă. Nu se cunoaște în ce măsură hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină, blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice, codul ATC: C09DA06.

Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol determinant în fiziopatologia hipertensiunii arteriale și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeniza hipertrofiei de organ și determină leziuni asupra organelor țintă. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea secreției de aldosteron, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT₁).

Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un precursor care este convertit rapid la metabolitul său activ farmacologic, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastrointestinal. Candesartanul este un ARA II, cu selectivitate pentru receptorii AT₁, de care se leagă puternic și se disociază lent. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartanul nu influențează ECA sau alte sisteme enzimactice asociate în mod obișnuit cu utilizarea inhibitorilor ECA. Deoarece nu au niciun efect asupra degradării kininelor sau asupra metabolizării altor substanțe, cum este substanța P, este puțin probabil ca ARA II să fie asociați cu apariția tusei. În studiile clinice controlate care au comparat candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă de alți receptori hormonal și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Blocarea receptorilor AT₁ determină o creștere dependentă de doză a concentrațiilor plasmatice ale reninei, angiotensinei I și angiotensinei II, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele administrării o dată pe zi a unei doze de candesartan cilexetil cuprinsă între 8 și 16 mg (doza medie 12 mg) asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat desfășurat pe o perioadă medie de 3,7 ani (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), efectuat la un număr de 4937 pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani, 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Pacienților li s-a administrat candesartan cilexetil sau placebo, în asociere cu alte medicamente antihipertensive,

adăugate după cum a fost necesar. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul de tratament cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal - evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral non-letal și infarct miocardic non-letal). În grupul de tratament cu candesartan au existat 26,7 evenimente la 1000 pacient-ani, comparativ cu 30 evenimente la 1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, ÎI 95% 0,75 până la 1,06, $p = 0,19$).

Hidroclorotiazida inhibă reabsorbția activă a sodiului, în principal în tubii renali distali și facilitează excreția de sodiu, clor și apă. Excreția renală de potasiu și magneziu crește în mod dependent de doză, în timp ce calciul este reabsorbit în proporție mare. Hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic și cantitatea de lichid extracelular, reduce travaliul cardiac și scade tensiunea arterială. În cadrul tratamentului de lungă durată, rezistența periferică redusă contribuie la scăderea tensiunii arteriale.

Studii clinice ample au arătat faptul că tratamentul pe termen lung cu hidroclorotiazidă reduce riscul morbidității și mortalității cardiovasculare.

Candesartanul și hidroclorotiazida au efecte antihipertensive aditive.

La pacienții cu hipertensiune arterială, utilizarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă determină o reducere de lungă durată, dependentă de doză a tensiunii arteriale, fără o creștere reflexă a frecvenței cardiace. Nu au fost înregistrate hipotensiune arterială gravă sau excesivă după administrarea primei doze sau efecte de rebound după întreruperea tratamentului. După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, debutul efectului antihipertensiv apare, în general, după 2 ore. Prin continuarea tratamentului, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale este atins după 4 săptămâni și se menține pe perioada tratamentului de lungă durată. Combinația candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă administrată o dată pe zi determină o scădere eficace și lină a tensiunii arteriale timp de 24 ore, existând o mică diferență între efectul maxim și minim în cursul intervalului de administrare a dozelor. Într-un studiu dublu-orb randomizat, administrarea combinației candesartan/hidroclorotiazidă în doza de 16 mg/12,5 mg o dată pe zi a redus semnificativ mai mult tensiunea arterială și a controlat terapeutic un număr semnificativ mai mare de pacienți, comparativ cu administrarea combinației losartan/hidroclorotiazidă în doza de 50 mg/12,5 mg o dată pe zi.

Într-un studiu dublu-orb randomizat, incidența evenimentelor adverse, în special tusea, a fost mai mică în timpul tratamentului cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, comparativ cu administrarea combinației de inhibitori ai ECA și hidroclorotiazidă.

În două studii clinice (randomizate, de tip dublu-orb, placebo controlate, cu grupuri paralele) în care au fost repartizați randomizat 275 pacienți tratați cu combinația candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doza de 32 mg/12,5 mg, respectiv 1524 pacienți tratați cu combinația candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doza de 32 mg/25 mg, s-a obținut o reducere a tensiunii arteriale de 22/15 mm Hg, respectiv 21/14 mm Hg, utilizarea combinației dovedindu-se mult mai eficace comparativ cu administrarea componentelor în monoterapie.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, în care au fost incluși 1975 pacienți necontrolați terapeutic optim cu candesartan cilexetil 32 mg administrat o dată pe zi, adăugarea unei doze de 12,5 mg sau 25 mg hidroclorotiazidă a determinat o reducere suplimentară a tensiunii arteriale. Administrarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doza de 32 mg/25 mg a fost semnificativ mai eficace comparativ cu utilizarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la doza de 32 mg/12,5 mg, iar reducerea totală a tensiunii arteriale a fost de 16/10 mm Hg, respectiv 13/9 mm Hg.

Două studii majore, randomizate, controlate (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiul cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluarea Nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,

efectuată de Departamentul pentru Veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu privind aliskiren administrat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, utilizând criterii de evaluare finale cardiovasculare și criterii privind afectarea renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesele din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) fiind raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Eficacitatea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiază nu este influențată de vârsta sau sexul pacienților.

În prezent, nu există date cu privire la utilizare combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cu boală renală/nefropatie renală, funcție redusă a ventriculului stâng/insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență cardiacă post infarct miocardic.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă nu are nici un efect clinic semnificativ asupra profilului farmacocinetic al niciunuia dintre medicamente.

Absorbție și distribuție

Candesartan cilexetil

După administrarea orală, candesartanul cilexetil este convertit la substanța activă candesartan.

Biodisponibilitatea absolută a soluției orale de candesartan cilexetil este de aproximativ 40%.

Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor care conțin candesartan cilexetil, comparativ cu aceeași soluție orală, este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Valoarea medie a concentrației

plasmatice maxime (C_{max}) este atinsă după 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex, în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru candesartan nu este influențată în mod semnificativ de alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este absorbită rapid din tractul gastrointestinal, având o biodisponibilitate absolută de aproximativ 70%. Consumul concomitent de alimente crește absorbția cu aproximativ 15%. Biodisponibilitatea poate scădea la pacienții cu insuficiență cardiacă și edeme semnificative.

Hidroclorotiazida se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 60%. Volumul de distribuție aparent al hidroclorotiazidei este de 0,8 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Candesartan cilexetil

Candesartanul se elimină în principal sub formă nemodificată prin urină și bilă, numai un mic procent din substanță fiind metabolizat la nivel hepatic (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică efecte asupra CYP2C9 sau CYP3A4. Pe baza datelor *in vitro* colectate, nu sunt de așteptat interacțiuni *in vivo* cu medicamentele a căror metabolizare depinde de izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 ale citocromului P450. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu există acumulări după administrarea de doze repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului rămâne neschimbat (aproximativ 9 ore) după administrarea în combinație cu hidroclorotiazida. Nu există acumulări suplimentare ale candesartanului după administrarea combinației, comparativ cu administrarea în monoterapie.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min și kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min și kg. Eliminarea pe cale renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După administrarea pe cale orală a unei doze de candesartan cilexetil marcat ^{14}C , aproximativ 26% din doză se elimină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se elimină ca metabolit inactiv în urină, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv în materiile fecale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida nu se metabolizează și este eliminată aproape în întregime sub formă nemodificată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$ al hidroclorotiazidei este de aproximativ 8 ore. Aproximativ 70% dintr-o doză administrată pe cale orală este eliminată în decurs de 48 ore prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei rămâne nemodificat (aproximativ 8 ore) în cazul administrării combinației cu candesartan cilexetil. În comparație cu monoterapia, nu există acumulare suplimentară de hidroclorotiazidă în cazul administrării repetate a respectivei combinații.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Candesartan cilexetil

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani), C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50% și, respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, răspunsul în ceea ce privește tensiunea arterială și incidența evenimentelor adverse sunt similare după administrarea aceleiași doze de candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții tineri și la vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, C_{max} și ASC pentru candesartan au crescut în timpul administrării de doze repetate cu aproximativ 50% și, respectiv 70%, comparativ cu pacienții

cu funcție renală normală, însă timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru candesartan a fost aproximativ de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală severă.

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a valorii medii a ASC pentru candesartan cu aproximativ 20% într-unul dintre studii și cu 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Hidroclorotiazidă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al hidroclorotiazidei este prelungit la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Față de componentele individuale, nu au existat efecte toxice noi din punct de vedere calitativ, în ceea ce privește combinația. În cadrul studiilor preclinice de siguranță efectuate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe, administrarea candesartanului în monoterapie a avut efecte asupra rinichilor iar administrarea candesartanului în doze mari a avut efect și asupra parametrilor eritrocitari. Candesartanul a determinat scăderea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Candesartanul a avut efecte asupra rinichilor (cum sunt regenerare, dilatare și bazofilie tubulară; creștere a concentrațiilor plasmaticice ale ureei și a creatininei), efecte ce ar putea reprezenta reacții secundare ale efectului hipotensiv, care determină modificări ale perfuziei renale. Adăugarea hidroclorotiazidei potențează nefrotoxicitatea candesartanului. În plus, candesartanul induce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Se presupune că aceste modificări sunt urmarea efectului farmacologic al candesartanului și prezintă relevanță scăzută din punct de vedere clinic.

În cazul administrării de candesartan în ultima parte a gestației, s-a observat un efect toxic asupra fătului. Adăugarea hidroclorotiazidei nu a avut efecte semnificative asupra rezultatului studiilor cu privire la dezvoltarea fătului efectuate la șobolani, șoareci și iepuri (vezi pct. 4.6).

Atât candesartanul cât și hidroclorotiazida prezintă activitate genotoxică la doze/concentrații foarte mari. Datele obținute *in vitro* și *in vivo* din cadrul testelor de genotoxicitate arată faptul că, în condiții clinice, este puțin probabil să apară efecte mutagene sau clastogene în urma administrării de candesartan.

Nu a existat nici un indiciu de carcinogenitate pentru niciuna dintre cele două componente ale combinației.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Trietil citrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVdC-Aluminiu

Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, 102 37 Praga 10 Dolní Měcholupy

Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10329/2017/01-08

10330/2017/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Februarie 2012

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024