

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Karbicombi – Карбикомби 8 mg/12,5 mg таблети
Karbicombi – Карбикомби 16 mg/12,5 mg таблети
Karbicombi – Карбикомби 32 mg/12,5 mg таблети
Karbicombi – Карбикомби 32 mg/25 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Карбикомби таблети 8 mg/12,5 mg
Секоја таблета содржи 8 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Карбикомби таблети 16 mg/12,5 mg
Секоја таблета содржи 16 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Карбикомби таблети 32 mg/12,5 mg
Секоја таблета содржи 32 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Карбикомби таблети 32 mg/25 mg
Секоја таблета содржи 32 mg кандесартан цилексетил и 25 mg хидрохлоротиазид.

Екципиенс:

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

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите Карбикомби од 8 mg/12,5 mg се бели, биконвексни, овални, со разделна линија од едната страна. Линијата е наменета за да го олесни кршењето заради полесно голтање на таблетата, а не е наменета за делење на таблетата на две еднакви дози.

Таблетите Карбикомби од 16 mg/12,5 mg се бледо розеви, биконвексни, овални, со разделна линија од едната страна. Линијата е наменета за да го олесни кршењето заради полесно голтање на таблетата, а не е наменета за делење на таблетата на две еднакви дози.

Таблетите Карбикомби од 32 mg/12,5 mg се жолтеникаво бели, биконвексни, овални, со разделна линија од едната страна. Линијата е наменета за да го олесни кршењето заради полесно голтање на таблетата, а не е наменета за делење на таблетата на две еднакви дози.

Таблетите Карбикомби од 32 mg/25 mg се бледо розеви, биконвексни, овални, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Карбикомби е индициран за:

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни пациенти чиј крвен притисок не може да се контролира само со монотерапија со кандесартан цилексетил или со хидрохлоротиазид.



4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање при хипертензија

Препорачана доза на Карбикомби е 1 таблета дневно.

Се препорачува титрирање на дозата со поединечните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Кога е клинички оправдано, може да се направи директен премин од монотерапија на Карбикомби. Кога се прави премин од монотерапија со хидрохлоротиазид, се препорачува титрација на дозата на кандесартан цилексетилот. Карбикомби може да се администрира кај пациентите чиј крвен притисок не е оптимално контролиран со монотерапија со кандесартан цилексетил или со хидрохлоротиазид или пак со ниски дози на Карбикомби.

Поголемиот дел од антихипертензивното дејство вообичаено се постигнува за 4 недели од почетокот на терапијата.

Посебни популации

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозите кај постари пациенти.

Пациенти со намален интраваскуларен волумен

Кај пациентите кај кои постои ризик за хипотензија, како што се пациентите со можно намалување на волуменот, се препорачува титрација на дозата на кандесартан цилексетил (кај овие пациенти може да се земе во предвид почетна доза од 4 mg кандесартан цилексетил).

Пациенти со ренални нарушувања

Кај пациенти со благо до умерено ренално нарушување (креатинин клиренс ≥ 30 ml/min/1.73 m² BSA) препорачана е титрација на дозата.

Контраиндицирана е употреба на лекот Карбикомби кај пациенти со сериозно ренално нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min/1.73 m² BSA) (погледнете во точка 4.3).

Пациенти со хепатални нарушувања

Препорачана е титрација на дозата на кандесартан цилексетил кај пациенти со благо до умерено хронично хепатално заболување. Контраиндицирана е употреба на лекот Карбикомби кај пациенти со сериозно хепатално нарушување и/или холестаза (погледнете во точка 4.3)

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Карбикомби кај децата на возраст до 18 години. Нема достапни податоци за оваа возрасна група на пациенти.

Начин на администрација

Перорална употреба.

Карбикомби може да се зема независно од храната.

Храната не влијае врз биорасположливоста на кандесартан.

Нема клинички сигнификантна интеракција помеѓу хидрохлоротиазид и храната.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од еквивалентите како и на активни супстанции од групата на деривати на сулфонамид. Хидрохлоротиазид е активна супстанција дериват на сулфонамид.
- Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6)
- Тешки бубрежни нарушувања (креатинин клиренс < 30 ml/min/1.73 m² BSA)
- Тешки хепатални нарушувања и/или холестаза.
- Рефракторна хипокалемија и хиперкалемија.



- Гихт.
- Контраиндицирана е истовремена употреба на лекот Карбикомби со лекови кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремена употреба на АКЕ-инхибитори, Ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост). Поради ова двојна блокада на RAAS системот преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Доколку терапија со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се изведе само под надзор на специјалист, со блиско следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

Ренално нарушување

Како и со други лекови кој го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот, може да се очекува промена во реналната функција кај осетливи пациенти кои се на терапија со лекот Карбикомби (погледнете во точка 4.3).

Трансплантација на бубрег

Постојат ограничени клинички докази во врска со употребата на лекот Карбикомби кај пациенти кај кои била извршена трансплантација на бубрег.

Ренална артериска стеноза

Лековите кои влијаат врз ренин-ангиотензин-алдостерон системот, вклучувајќи ги и антагонистите на ангиотензин II рецепторите (АПРА), може да доведат до зголемување на уреата во крвта и серумскиот креатинин кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на едниот бубрег.

Намалување на интраваскуларниот волумен

Кај пациентите со намален интраваскуларен волумен и/или намален натриум може да се појави симптоматска хипотензија како што е опишано и со другите лекови кои дејствуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Според тоа, не се препорачува употреба на Карбикомби се додека не се поправи оваа состојба.

Анестезија и операција

За време на анестезија и операција, кај пациентите третирани со АПРА може да настане хипотензија поради блокадата на ренин-ангиотензин системот. Многу ретко, хипотензијата може да биде тешка и да ја ограничи употребата на интравенски течности и/или вазопресори.

Хепатални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на тиазиди кај пациентите со нарушена хепатална функција или прогресивно хепатално заболување затоа што малите промени во нивото на течностите и електролитниот баланс може да предизвикаат хепатална кома. Не постои клиничко искуство за употреба на Карбикомби кај пациентите со хепатални нарушувања.



Стеноза на аорталната и митралната валвула (опструктивна хипертрофична кардиомиопатија)

Како што е случај и со другите вазодилататори, се препорачува посебна претпазливост кај пациентите со хемодинамски релевантна стеноза на аорталната или митралната валвула или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговараат на антихипертензивните лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Затоа, не се препорачува употреба на Карбикомби кај оваа популација.

Електролитен дисбаланс

Треба да се врши периодично одредување на електролитите во серумот на соодветни временски интервали. Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да предизвикаат дисбаланс на течноста и електролитите (хиперкалцемија, хипокалемија, хипонатремија, хипомагнеземија и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици може да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат појава на неправилни и благо зголемени серумски концентрации на калциум.

Забележителната хиперкалцемија може да биде знак за скриен хиперпаратироидизам. Треба да се прекине терапијата со тиазиди пред да се спроведат тестови за испитување на паратироидната функција.

Хидрохлоротиазид дозно зависно ја зголемува уринарната екскреција на калиум што може да доведе до хипокалемија. Овој ефект на хидрохлоротиазидот се чини помалку евидентен кога се комбинира со кандесартан цилексетил. Ризикот за хипокалемија може да е поголем кај пациентите со цироза на хепарот, пациентите со брза диуреза, несоодветен орален внес на електролити и кај оние кои се на истовремена терапија со кортико-стероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Терапијата со кандесартан цилексетил може да предизвика хиперкалемија, особено во присуство на срцева слабост и/или бубрежни заболувања. Истовремената употреба на Карбикомби и АКЕ инхибитори, алискирен, диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на сол или други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (хепарин натриум), може да доведе до зголемување на серумскиот калиум.

Потребно е следење на нивото на калиум. Беше утврдено дека тиазидите ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум што може да доведе до хипомагнеземија.

Метаболни и ендокрини ефекти

Терапијата со тиазиден диуретик може да ја наруши глукозната толеранција. Може да има потреба од прилагодување на дозите на антидијабетикот. Латентниот дијабетес мелитус може да се претвори во манифестен за време на терапијата со тиазиди. Покачувањата на нивото на холестерол и триглицериди беа асоцирани со употребата на тиазидни диуретици. При дозите кои се содржат во Карбикомби, беа забележани само минимални ефекти. Тиазидните диуретици ја зголемуваат концентрацијата на урична киселина во серумот и може да предизвикаат гихт кај подложни пациенти.

Фотосензитивност

За време на употребата на тиазидни диуретици беа забележани случаи на фотосензитивни реакции (погледнете во 4.8). Во случај на појава на фотосензитивна реакција, се препорачува да се прекине терапијата. Ако е неопходна повторна администрација на третманот, се препорачува да се заштитат површините кои се изложени на сонце или вештачка UVA и UVB радијација.

Општи дејства

Кај пациентите чиј васкуларен тонус и бубрежна функција зависат предимно од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (како пациентите со тешка хронична



срцева слабост или постоечко бубрежно заболување, вклучувајќи и ренална артериска стеноза), терапијата со други лекови кои имаат влијание врз овој систем, вклучувајќи ги и AIIIRA, беше поврзана со појава на акутна хипотензија, азотемија, олигурија или ретко акутна бубрежна слабост. Како што е случај и со другите антихипертензивни, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациентите со исхемична срцева болест или атеросклеротични цереброваскуларни заболувања може да доведе до појава на миокарден инфаркт или мозочен удар.

Кај пациентите со или без историја на алергија или бронхијална астма може да се појават хиперсензитивни реакции на хидрохлоротиазид, но тие се веројатни кај пациентите со таква историја.

При употреба на тиазидни диуретици, беше забележана егзацербација или активација на системски лупус еритематозус.

Антихипертензивното дејство на Карбикомби може да се зголеми при употреба со други антихипертензивни.

Таблетите Карбикомби содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна нетолеранција, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба до го земаат овој лек.

Бременост

Не се препорачува употреба на AIIIRA за време на бременост. Освен кога продолжувањето на терапијата со AIIIRA се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат некои други антихипертензивни третмани кои имаат утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIIRA треба веднаш да се прекине и да се започне со некоја друга соодветна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Не-меланомски карцином на кожа

Во две епидемиолошки студии базирани на Данскиот Национален Регистар за Карцином забележан е зголемен ризик за појава на не-меланомски карцином на кожа (NMSC) [карцином на базални клетки (BCC) и карцином на сквамозни клетки (SCC)] при зголемена експозиција на кумулативна доза на хидрохлоротиазид (HCTZ). Фотосензитивните дејства на HCTZ може да делуваат како можен механизам за NMSC.

Пациентите кои земаат HCTZ треба да бидат информирани за ризикот од NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за било какви нови лезии и веднаш да пријават било каква сомнителна лезија на кожата. Можни превентивни мерки како што се: лимитирана експозиција на сончева светлина и на UV зраци, и во случај на експозиција, пациентите треба да се советуваат за соодветна заштита со цел да се доведе на минимум ризикот за карцином на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се испитаат и потенцијално да вклучат и хистолошки испитувања на биопсии. Употребата на HCTZ можеби треба исто така да се преиспита кај пациенти кои доживеале претходна појава на NMSC (погледнете во точка 4.8).

Акутна респираторна токсичност

Многу ретки сериозни случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) се пријавени по земање на хидрохлоротиазид. Пулмонален едем вообичаено настанува во период од неколку минути до неколку часови по земање на хидрохлоротиазид. При настанување, следните симптоми се вклучени: диспнеа, треска, пулмонално влошување и хипотензија. Ако се сомневате на дијагноза за ARDS, терапијата со лекот Карбикомби треба да се прекине и да се даде соодветна терапија. Хидрохлоротиазид не треба да се дава кај пациенти кои претходно доживеале ARDS последователно на терапија со хидрохлоротиазид.

Хориодна ефузија, акутна миопатија и секундарен глауком од затворен агол

Сулфонамид или лекови кои се деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратична реакција која резултира со хориодна ефузија со дефект на визуелното поле, транзиторна миопатија и акутна глаукома од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно намалување на визуелната острина или акутна болка и типично настанува во период од неколку



часови до неколку недели од започнување на терапијата. Нетретирана глаукома од затворен агол може да доведе до трајно оштетување на видот. Примарната терапија е прекин на терапијата колку што може побрзо. Можеби ќе бидат потребни брзи медицински или хируршки третмани доколку интраокуларниот притисок не може да се контролира. Ризик фактор за развој на акутен глауком од затворен агол може да се смета историја на алергија на пеницилин и сулфонамиди.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Во состојки кои биле истражувани при клиничките фармакокинетски студии спаѓаат варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. При овие студии, не беа утврдени клинички сигнификантни фармакокинетски интеракции.

Ефектот на хидрохлоротиазидот во намалување на калиумот може да се потенцира при неговата употреба со други лекови кои се асоцирани со намалување на калиумот и хипокалемија (други калиуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбенексолол, пеницилин G натриум, деривати на салицилната киселина, стероиди, АСТН).

Истовремената употреба на Карбикомби со диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на сол или пак други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (хепарин натриум), може да доведе до зголемувања на серумскиот калиум. Се препорачува соодветно следење на калиумот (погледнете во точка 4.4).

Хипокалемијата предизвикана од диуретици и хипомагнеземијата водат до потенцијални кардиотоксични ефекти на гликозидите на дигиталис и антиаритмиците. Се препорачува периодично следење на серумскиот калиум кога Карбикомби се администрира со такви лекови и со следните лекови кои може да предизвикаат torsades de pointes:

Класа Ia антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид).

Класа III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).

Некои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).

Други (бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин и.в., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин и.в.).

При истовремена администрација на литиум и АКЕ инхибитори или хидрохлоротиазид, беа забележани реверзибилни зголемувања на серумските концентрации на литиумот и токсичност. Сличен ефект беше забележан и при употреба на AIIIRA. Не се препорачува употреба на кандесартан и хидрохлоротиазид заедно со литиум. Во случај кога комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивото на литиум во серумот.

Кога AIIIRA се администрираат истовремено со нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) (односно селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСАИЛ), може да настане намалување на антихипертензивното дејство.

Како што е случај и со АКЕ инхибиторите, истовремената употреба на AIIIRA и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик за влошување на бубрежната функција вклучувајќи и можна бубрежна слабост, како и зголемување на серумскиот калиум особено кај пациентите со претходно постоечка слаба бубрежна функција. Потребна е претпазливост при администрирање на комбинацијата, особено кај постарите пациенти. Пациентите треба да бидат добро хидрирани и потребно е следење на бубрежната функција по започнување на истовремената терапија и потоа на периоди.

Диуретичниот, натриуретичниот и антихипертензивниот ефект на хидрохлоротиазид ослабува под дејство на НСАИЛ.

Колестипол и холестирамин ја намалуваат апсорпцијата на хидрохлоротиазид.



Хидрохлоротиазид може да го потенцира дејството на недеполярирачките релаксанти на скелетната мускулатура (како тубокурарин).

Тиазидните диуретици може да го зголемат нивото на калциум во серумот поради намалената екскреција. Ако мора да се препишат калциум суплемементи или витамин Д, потребно е следење на нивото на калциум во серумот и прилагодување на дозирањето.

Тиазидите може да го потенцираат хипергликемичното дејство на бета-блокаторите и диазоксидот.

Антихолинергичните лекови (атропин, бипериден) може да ја зголемат биорасположливоста на тиазидните диуретици преку намалување на гастроинтестиналниот мотилитет и празнењето на стомакот.

Тиазидите може да го зголемат ризикот за појава на несакани дејства предизвикани од амантадин.

Тиазидите може да ја намалат реналната екскреција на цитотоксичните лекови (циклофосфамид, метотрексат) и да ги потенцираат нивните миелосупресивни ефекти.

При истовремено земање со алкохол, барбитурати или анестетици, може да дојде до влошување на постуралната хипотензија.

Терапијата со тиазидни диуретици може да ја наруши глукозната толеранција. Може да има потреба од прилагодување на дозирањето на антидијабетичните лекови, вклучувајќи го и инсулинот. Потребна е претпазливост при употреба на метформин поради ризикот за појава на лактична ацидоза предизвикана од можна функционална бубрежна слабост поврзана со хидрохлортиазидот.

Хидрохлоротиазид може да предизвика намалување на артерискиот одговор на пресорните амини (адреналин), но не доволно за да го исклучи пресорниот ефект.

Хидрохлоротиазид може да го зголеми ризикот за акутна ренална инсуфициенција, особено со високи дози на јоден контрастен медиум..

Истовремената терапија со циклоспорин може да го зголеми ризикот за појава на компликации од типот на хиперурикемија и гихт.

Истовремената терапија со баклофен, амифостин, трициклични антидепресиви или неуролептици може да доведе до потенцирање на антихипертензивното дејство и да предизвика хипотензија.

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е асоцирана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се: хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост) во споредба со употреба на единечна блокада на RAAS системот (погледнете во точка 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Бременост и доене

Бременост

Антагонисти на Ангиотензин II Рецепторите (АПРА):

Не се препорачува употреба на АПРА за време на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на АПРА за време на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот за тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи благо зголемување на ризикот. Во отсуство на контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со АПРА, се смета дека сличен ризик може да постои и кај оваа група на лекови. Освен кога продолжувањето на терапијата со АПРА се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Кога ќе се



дијагностицира бременост, терапијата со AIIIRA треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со AIIIRA за време на вториот и третиот триместар предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена бубрежна функција, олигохидрамниос, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3.).

Во случај на изложување на AIIIRA од вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и на черепот.

Бебињата чии мајки земале AIIIRA треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Постои ограничено искуство за употребата на хидрохлоротиазид за време на бременоста, особено за време на првиот триместар. Студиите кај животни не се доволни.

Хидрохлоротиазид ја минува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазидот, неговата употреба за време на вториот и третиот триместар може да ја компромитира фето-плаценталната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални ефекти како икетрус, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопенија.

Хидрохлоротиазидот не треба да се употребува за третман на гестациски едеми, гестациска хипертензија или прееклампсија поради можниот ризик за намалување на волуменот на плазмата и плацентална хипоперфузија без корисни ефекти за текот на болеста.

Хидрохлоротиазидот не треба да се употребува за третман на есенцијална хипертензија кај бремени жени освен во ретки ситуации кога не може да се употреби друга терапија.

Доење

Антагонисти на Ангиотензиј II Рецепторите (AIIIRA)

Бидејќи не се достапни информации во врска со можната употреба на Карбикомби за време на доењето, не се препорачува употреба на Карбикомби и се преферираат некои други третмани со подобро утврдена безбедност за време на доење, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот се излачува во мали количини во мајчиното млеко кај луѓето. Тиазидите во високи дози кои предизвикуваат силна диуреза можат да го инхибираат создавањето на млеко. Не се препорачува употреба на Карбикомби за време на доење.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на ефектите врз способноста за возење или за ракување со машини. При возење или ракување со машини, треба да се земе во предвид дека за време на терапијата со кандесартан може да настане повремена зашеметеност или истоштеност.

4.8 Несакани дејства

При контролираните клинички студии со кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид беа утврдени благи и минливи несакани дејства. Прекилот на терапијата поради несакани дејства беше сличен помеѓу кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

При клиничките испитувања со кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, несаканите дејства беа ограничени на оние кои беа и претходно забележани со кандесартан цилексетил и/или со хидрохлоротиазид.

Во табелата подолу се наведени несаканите дејства со кандесартан цилексетил забележани при клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство. При една анализа на податоците од



повеќе клинички студии кај хипертензивни пациенти, несаканите дејства на кандесартан цилексетил беа одредени врз основа на инциденца на несакани дејства со кандесартан цилексетил која е најмалку 1 % повисока од онаа забележана со плацебо:

Несаканите дејства се класифицирани по редослед на честота:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци).

Класа на органски системи	Честота	Несакани дејства
Инфекции и заразувања	Чести	Респираторна инфекција.
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза.
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу ретки	Хиперкалемија, хипонатремија.
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Зашеметеност/вртоглавица, главоболка.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретки	Кашлица.
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретки	Гадење.
	Непознати	Дијареја.
Хепато-билијарни нарушувања	Многу ретки	Покачени хепатални ензими, абнормална хепатална функција или хепатитис.
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу ретки	Ангиоедем, исип, уртикарија, пруритус.
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Многу ретки	Болка во грбот, артралгија, мијалгија.
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретки	Ренални нарушувања, вклучувајќи бубрежна слабост кај подложни пациенти (погледнете во точка 4.4).

Во табелата подолу, наведени се несаканите дејства при монотерапија со хидрохлоротиазид, вообичаено во дози од 25 mg или повисоки.

Класа на органски системи	Честота	Несакани дејства
бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучително цисти и полипи)	Непознати	Не-меланомски карцином на кожа (карцином на базални клетки и карцином на сквамозни клетки) ¹
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Ретки	Леукопенија, неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија, апластична анемија, депресија на коскената срж, хемолитична анемија.
Нарушувања на имуниот	Ретки	Анафилактични реакции.



систем		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Хипергликемија, хиперурикемија, електролитен дисбаланс (вклучувајќи хипонатремија и хипокалемија).
Психијатриски нарушувања	Ретки	Нарушено спиење, депресија, немир.
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Несвестица, вртоглавица.
	Ретки	Парестезија.
Нарушувања на очите	Ретки	Минливо заматен вид.
	Непознати	Акутна миопатија, акутен глауком од затворен агол, хороидна ефузија.
Кардијални нарушувања	Ретки	Срцеви аритмии.
Васкуларни нарушувања	Помалку чести	Постурална хипотензија.
	Ретки	Некротизирачки ангиитис (васкулитис, кожен васкулитис).
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Ретки	Респираторен дистрес (вклучувајќи пнеумонитис и пулмонален едем).
	Многу ретки	Акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) (погледнете во точка 4.4)
Гастроинтестинални нарушувања	Помалку чести	Анорексија, губиток на апетитот, желудечна иритација, дијареа, констипација.
	Ретки	Панкреатитис.
Хепато-билијарни нарушувања	Ретки	Жолтица (интрахепатална холестатска жолтица).
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Помалку чести	Исип, уртикарија, фотосензитивни реакции.
	Ретки	Токсична епидермална некролиза.
	Непознати	Системски лупус еритематозус Кожен лупус еритематозус
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Ретки	Мускулни спазми.
Ренални и уринарни нарушувања	Чести	Гликозурија.
	Ретки	Ренална дисфункција и интерстицијален нефритис.
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Чести	Слабост.
	Ретки	Покачена температура.
Истражувања	Чести	Покачен холестерол и триглицериди
	Ретки	Покачен BUN и серумски креатинин.

не-меланомски карцином на кожа: базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошки студии, беше забележана кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу ICTZ



и NMSC (погледнете исто така во точка 4.4 и 5.1).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Врз основа на фармаколошките сознанија, се смета дека главна манифестација при предозирање со кандесартан цилексетил е симптоматска хипотензија и зашеметеност. При поединечни случаи на предозирање (до 672 mg кандесартан цилексетил), пациентот се опорави без настани.

Главна манифестација на предозирањето со хидрохлоротиазид е акутен губиток на течност и електролити. Исто така, може да се забележат и симптоми од типот на зашеметеност, хипотензија, жед, тахикардија, вентрикуларни аритмии, седација/нарушена свесност и мускулни грчеви.

Третман

Не се достапни посебни податоци во врска со третманот при предозирање со Карбикомби. Сепак, се препорачуваат следните мерки во случај на предозирање.

Кога е индицирано, треба да се земе во предвид предизвикување на повраќање или гастрична лаважа. Ако се појави симптоматска хипотензија, треба да се превземе симптоматски третман и да се следат виталните знаци. Пациентот треба да се постави во лежечка положба со подигнати нозе. Ако ова не е доволно, треба да се зголеми волуменот на плазмата со инфузија на изотоничен солен раствор. По потреба, треба да се проверат и корегираат електролитите во серумот и рамнотежата на киселоста. Може да се администрираат симпатомиметици ако не се доволни горе споменатите мерки.

Кандесартан не може да се отстрани со хемодијализа. Не е познато до кој степен хидрохлоротиазидот се отстранува со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови кои дејствуваат врз ренин-ангиотензин системот, ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA06.

Механизам на дејство

Ангиотензин II е примарниот вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и има улога во патофизиологијата на хипертензијата и другите кардиоваскуларни заболувања. Исто така, има улога и во патогенезата на хипертрофијата на органи и во оксидативното на целните органи. Главните физиолошки ефекти на ангиотензин II, како што се вазоконстрикција, стимулација на алдостерон, регулација на хомеостазата на сол и вода и стимулација на клеточниот раст, се посредувани преку тип 1 (AT1) рецепторот.

Фармакодинамски дејства



Кандесартан цилексетил е пролек кој брзо се претвора во активниот лек кандесартан преку хидролиза на естер за време на апсорпцијата од гастроинтестиналниот тракт. Кандесартан претставува ангиотензин II рецепторен антагонист, селективен за AT1 рецепторите кој цврсто се врзува за рецепторот и бавно дисоцира од него. Нема агонистична активност.

Кандесартан нема влијание врз АКЕ или другите ензимски системи кои вообичаено се асоцирани со употребата на АКЕ инхибиторите. Бидејќи нема ефект врз деградацијата на кинини или на метаболизмот на други супстанции како што е супстанција Р, не е веројатно дека АПРА ќе предизвикаат кашлица. При контролираните клинички испитувања кои го споредуваа кандесартан цилексетил со АКЕ инхибиторите, инциденцата за појава на кашлица беше пониска кај пациентите кои земаа кандесартан цилексетил. Кандесартан не се врзува, ниту пак ги блокира другите хормонски рецептори или јонски канали за кои е познато дека имаат значајна улога во кардиоваскуларната регулација. Антагонизмот на AT1 рецепторите води до дозно зависни зголемувања на нивото на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II во плазмата, како и намалување на концентрацијата на алдостерон во плазмата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефектите на кандесартан цилексетил во доза од 8-16 mg (просечна доза 12 mg) еднаш дневно врз кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет беа анализирани при една рандомизирана клиничка студија со 4,937 постари пациенти (на возраст од 70 до 89 години, 21% на возраст од 80 години или повеќе) со блага до умерена хипертензија следени во просек од 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите примаа кандесартан или плацебо, со додавање на друга антихипертензивна терапија по потреба. Крвниот притисок се намали од 166/90 на 145/80 mmHg во групата со кандесартан и од 167/90 на 149/82 mmHg во контролната група. Немаше статистички сигнификантна разлика во примарната мерна точка, големи кардиоваскуларни настани (кардиоваскуларен морталитет, нефатален мозочен удар и нефатален миокарден инфаркт). Беа утврдени 26,7 настани на 1000 пациенти-години во групата со кандесартан наспроти 30,0 настани на 1000 пациенти-години во контролната група (релативен ризик 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

Хидрохлоротиазид ја инхибира активната реапсорпција на натриум, главно во дисталните ренални тубули и ја помага екскрецијата на натриум, хлориди и вода. Реналната екскреција на калиум и магнезиум се зголемува дозно зависно, додека калциумот се реапсорбира во поголем степен. Хидрохлоротиазид го намалува волуменот на плазмата и на екстраклеточната течност и ги намалува количината на испумпана крв од срцето и крвниот притисок. При долготрајна терапија, намалениот периферен отпор води до намалување на крвниот притисок.

Големите клинички студии покажаа дека долготрајната терапија со хидрохлоротиазид го намалува ризикот за кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имаат адитивно антихипертензивно дејство.

Кај хипертензивни пациенти, Карбикомби води до дозно зависна и долготрајна редукција на артерискиот крвен притисок, без рефлексно зголемување на срцевиот ритам. Нема индикација за појава на сериозна или претерана хипотензија по првата доза или повторна појава на симптомите (rebound ефект) по прекин на терапијата. По администрацијата на еднократна доза на Карбикомби, антихипертензивниот ефект обично започнува по 2 часа. При континуирана терапија, најголемиот дел од редукцијата на крвниот притисок се постигнува за 4 недели и се одржува за време на долготрајниот третман. Карбикомби еднаш дневно обезбедува ефикасна и непречена редукција на крвниот притисок во период од 24 часа, со мала разлика помеѓу максималното и најниското ниво на лекот за време на дозниот интервал. При една двојно слепа рандомизирана студија, давањето на кандесартан/хидрохлоротиазид 16mg/12,5mg еднаш дневно сигнификантно повеќе го намали крвниот притисок и воспостави контрола кај сигнификантно повеќе пациенти во споредба со комбинацијата лосартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg еднаш дневно. При двојно слепите рандомизирани студии, инциденцата за појава на



несакани дејства, особено кашлица, беше пониска за време на терапијата со кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид отколку за време на терапијата со комбинациите на АКЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

При две клинички студии (рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани, паралелна група) во кои беа вклучени 275 и 1,524 рандомизирани пациенти соодветно, кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид комбинациите од 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg резултираа со намалувања на крвниот притисок од 22/15 mmHg и 21/14 mmHg соодветно и беа сигнификантно поефикасни отколку соодветните монокомпоненти.

При една рандомизирана, двојно слепа клиничка студија со паралелна група вклучувајќи 1,975 рандомизирани пациенти кај кои не е воспоставена оптимална контрола со давање на 32 mg кандесартан цилексетил еднаш дневно, додавањето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид доведе до дополнителни намалувања на крвниот притисок. Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид комбинацијата од 32 mg/25 mg беше сигнификантно поефикасна отколку 32 mg/12,5 mg комбинацијата и вкупните просечни намалувања на крвниот притисок беа 16/10 mmHg и 13/9 mmHg, соодветно.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид има слична ефикасност кај пациентите независно од возраста и полот.

Моментално, не постојат податоци за употреба на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид кај пациенти со бубрежни заболувања/нефропатија, намалена левовентрикуларна функција/конгестивна срцева слабост и постмиокарден инфаркт.

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитаа употребата на комбинацијата на АКЕ-инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET беше студија изведена на пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или тип 2 дијабетес мелитус, пропратени со доказ за оштетување на целен орган. VA NEPHRON-D беше студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетска нефропатија.

Овие студии не покажаа сигнификантно корисно дејство врз реналниот и/или кардиоваскуларен исход и морталитет, додека беше забележан зголемен ризик за хиперкалемија, акутно ренално оштетување, и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Кога ќе се земат во обзир сличните фармакодинамски својства на другите АКЕ-инхибитори, овие резултати се исто така релевантни и за други АКЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторни блокатори затоа не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) беше студија дизајнирана за да ја испита предноста од додавање на алискирен на стандардна терапија на АКЕ-инхибитор или на ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или и двете.

Студијата беше завршена порано поради зголемен ризик за негативен исход. Кардиоваскуларна смртност и мозочен удар беа нумерички повеќе застапени во групата со алискирен отколку во плацебо групата, исто така и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија, и ренална дисфункција) беа почесто пријавени во алискирен групата отколку во плацебо групата.

Не-меланомски карцином на кожа: Базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC. Една студија вклучува популација од 71,533 случаи на ВСС и 8,629 случаи на SCC регистрирани при 1,430,833 и 172,462 прегледи на популација, соодветно. Употреба на високи дози на HCTZ ($\geq 50,000$ mg кумулативно) беше асоцирано со прилагодено OR на 1,29 (95% CI



1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Беше забележан чист кумулативно дозно зависен однос за BCC и за SCC. Друга студија покажа можна зависност помеѓу карцином на усни (SCC) и изложување на HCTZ: 633 случаи на карцином на усни беа регистрирани при 63,067 прегледи на популација, користејќи стратегија за земање на примероци со ризик. Кумулативна врска на доза-одговор беше прикажана со прилагоден OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) зголемувајќи се до OR 3,9 (3,0-4,9) за употреба на високи дози (~25,000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза (~100,000 mg) (погледнете во точка 4.4).

5.2 Фармакокинетика

Истовремената администрација на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид нема клинички сигнификантен ефект врз фармакокинетиката на било кој од лековите поединечно.

Апсорпција и дистрибуција

Кандесартан цилексетил

По орална администрација, кандесартан цилексетил се претвора во активен лек кандесартан. Апсолутната биорасположливост на кандесартан изнесува околу 40% по орален раствор на кандесартан цилексетил. Релативната биорасположливост на таблетата кандесартан цилексетил во споредба со истиот орален раствор е околу 34% со многу мала варијабилност. Просечната максимална концентрација во серумот (C_{max}) се постигнува за 3-4 часа по земањето на таблетата. Серумските концентрации на кандесартан се зголемуваат линеарно со зголемување на дозите во терапевтскиот дозен опсег. Не беа забележани разлики во фармакокинетиките на кандесартан поврзани со полот. Храната нема значајно влијание врз вредноста на просторот под кривата концентрација-време (AUC) на кандесартан.

Кандесартан во висок процент се врзува за плазма протеините (повеќе од 99%). Волуменот на дистрибуција на кандесартан изнесува 0.1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт со апсолутна биорасположливост од околу 70%. Истовременото внесување на храна ја зголемува апсорпцијата за околу 15%. Биорасположливоста може да се намали кај пациентите со срцева слабост и изразени едеми.

Врзувањето на хидрохлоротиазид со плазма протеините е околу 60%. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 0,8 l/kg.

Биотрансформација и елиминација

Кандесартан цилексетил

Кандесартан главно се елиминира непроменет преку урината и жолчката и само во мал степен се елиминира преку хепаталниот метаболизам (CYP2C9). Достапните студии за испитување на интеракции укажуваат дека нема ефект врз CYP2C9 и CYP3A4. Врз основа на *in vitro* податоците, не се очекува да настане интеракција *in vivo* со лекови чии метаболизам зависи од цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Крајниот полу-живот (t_{1/2}) на кандесартан изнесува околу 9 часа. Нема акумулација по повеќекратно дозирање. Полу-животот на кандесартан останува непроменет (околу 9 часа) по администрација на кандесартан цилексетил во комбинација со хидрохлоротиазид. Не настанува дополнителна акумулација на кандесартан по повеќекратно дозирање на комбинацијата во споредба со монотерапија.

Вкупниот плазма клиренс на кандесартан изнесува околу 0,37 ml/min/kg, со ренален клиренс од околу 0,19 ml/min/kg. Реналната елиминација на кандесартан се одвива преку гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. По орална доза на ¹⁴C-обележан кандесартан цилексетил, околу 26% од дозата се излучува во урината во облик на кандесартан и 7% како



неактивен метаболит, додека околу 56% од дозата се наоѓа во фецесот во облик на кандесартан и 10% како неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се излачува скоро целосно како непроменет лек по пат на гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. Крајното $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид изнесува околу 8 часа. Околу 70% од оралната доза се елиминира во урината за 48 часа. Полу-животот на хидрохлоротиазид останува непроменет (околу 8 h) по администрација на хидрохлоротиазид во комбинација со кандесартан цилексетил. Не настанува дополнителна акумулација на хидрохлоротиазид по повеќекратно дозирање на комбинацијата во споредба со монотерапијата.

Фармакокинетика кај посебни популации

Кандесартан цилексетил

Кај постари лица (повеќе од 65 години), C_{max} и AUC на кандесартан се зголемени за околу 50% и 80% соодветно во споредба со млади лица. Сепак, одговорот на крвниот притисок и инциденцата на несакани дејства се слични по давање на доза на Карбикомби кај млади и постари пациенти (погледнете во точка 4.2).

Кај пациентите со благи до умерени ренални нарушувања, C_{max} и AUC на кандесартан беа зголемени за време на повеќекратното дозирање за околу 50% и 70%, соодветно, но не беше променет крајниот $t_{1/2}$, во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција. Соодветните промени кај пациентите со тешки ренални нарушувања беа околу 50% и 110%, соодветно. Крајниот $t_{1/2}$ на кандесартан беше скоро удвоен кај пациентите со тешки ренални нарушувања. Фармакокинетичките параметри кај пациентите на хемодијализа беа слични со оние кај пациентите со тешки ренални нарушувања.

При две студии во кои беа вклучени пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања, беше забележано зголемување на просечната AUC вредност на кандесартан од околу 20% во едната студија и 80% во другата студија (погледнете во точка 4.2). Не постои искуство кај пациентите со тешки хепатални нарушувања.

Хидрохлоротиазид

Крајниот $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид е продолжен кај пациентите со ренални нарушувања.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не беа утврдени нови квалитативни пронајдоци за токсичност со комбинацијата во споредба со оние кои се забележани кај секоја од компонентите поединечно. При предклиничките студии за испитување на безбедноста, самиот кандесартан имаше влијание врз бубрезите и параметрите за црвените крвни клетки при високи дози кај глвците, стаорците, кучињата и мајмуните. Кандесартан предизвика намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите на бубрезите (како што е регенерација, дилатација и базофилија во тубулите; зголемени плазма концентрации на уреа и креатинин) беа предизвикани од кандесартан можно како резултат на хипотензивниот ефект што води до промени во реналната перфузија. Додавањето на хидрохлоротиазид ја потенцира нефротоксичноста на кандесартан. Исто така, кандесартан предизвика хиперплазија/хипертрофија на јукста-гломеруларните клетки.

Се смета дека овие промени беа предизвикани од фармаколошкото дејство на кандесартан и дека имаат мала клиничка релевантност.

За време на доцна бременост, беше забележана фетотоксичност со кандесартан. Додавањето на хидрохлоротиазид немаше значајно влијание врз исходот од студиите за испитување на феталниот развој кај стаорците, глвците или зајациите (погледнете во точка 4.6).



И кандесартан и хидрохлоротиазид покажуваат генотоксично дејство при многу високи концентрации/доза. Податоците од *in vitro* и *in vivo* студиите за генотоксичност покажуваат дека кандесартан и хидрохлоротиазид не поседуваат мутагено или кластогено дејство во услови на клиничка употреба.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

8 mg/12,5 mg:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиум стеарат
Кармелоза калциум
Макрогол 8000

16 mg/12,5 mg

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиум стеарат
Кармелоза калциум
Макрогол 8000
Црвен железо оксид (E172)

32 mg/12,5mg:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиум стеарат
Кармелоза калциум
Макрогол 8000
Жолт железо оксид (E172)

32 mg/25 mg:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиум стеарат
Кармелоза калциум
Макрогол 8000
Црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Таблети спакувани во блистери од PVC/PVDC филм и алуминиумска фолија:

Да се чуваат на температура до 30°C.

Таблети спакувани во блистери од ламинирана OPA/Al/PVC фолија и алуминиумска фолија:

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Големини на пакувања (блистер од PVC/PVDC филм и алуминиумска фолија): 30 таблети во кутија.

Големини на пакувања (блистер од ламинирана OPA/Al/PVC фолија и алуминиумска фолија): 30 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ и материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1 бр.101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

8 mg/12,5 mg: 11-8654/1

16 mg/12,5 mg: 11-8655/1

32 mg/12,5 mg: 11-8656/1

32 mg/25 mg: 11-8653/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

03.04.2013/25.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

12/2023

