

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20 11 288/89/70/1

Разрешение № 86/1474p-58425-8

Одобрение № 30-03-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карбикомби 8 mg/12,5 mg таблетки
 Карбикомби 16 mg/12,5 mg таблетки
 Карбикомби 32 mg/12,5 mg таблетки
 Карбикомби 32 mg/25 mg таблетки

Karbicombi 8 mg/12.5 mg tablets
 Karbicombi 16 mg/12.5 mg tablets
 Karbicombi 32 mg/12.5 mg tablets
 Karbicombi 32 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Карбикомби 8 mg/12,5 mg таблетки
 Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
 Карбикомби 16 mg/12,5 mg таблетки
 Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
 Карбикомби 32 mg/12,5 mg таблетки
 Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
 Карбикомби 32 mg/25 mg таблетки
 Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие:

	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 пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Карбикомби 8 mg/12,5 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали, овални, с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Карбикомби 16 mg/12,5 mg таблетки са бледо розови, двойноизпъкнали, овални, с делителна черта от едната страна.

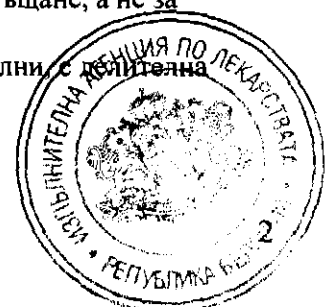
Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Карбикомби 32 mg/12,5 mg таблетки са жълтеникаво- бели, двойноизпъкнали, овални, с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Карбикомби 32 mg/25 mg таблетки са бледо розови, двойноизпъкнали, овални, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделяна на равни дози.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карбикомби е показан за:

Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които кръвното налягане не се контролира оптимално само с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчваната доза на Карбикомби е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчва се дозата на отделните съставки (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид) да се титрира. Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директна промяна от монотерапия към Карбикомби. Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил, когато се преминава от монотерапия на хидрохлоротиазид. Карбикомби може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано с монотерапия на кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид или с Карбикомби в по-ниски дози.

Максималният антихипертензивен ефект се постига обичайно в рамките на 4 седмици след началото на лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима никаква корекция при пациенти в старческа възраст.

Намален вътресъдов обем

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, например пациентите с възможно намален вътресъдов обем (при тези пациенти може да се предвиди начална доза от 4 mg кандесартан цилексетил).

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 - $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност (BSA)) се препоръчва титриране на дозата.

Карбикомби е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност (BSA)) (вж. точка 4.3).

Нарушена чернодробна функция

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено хронично чернодробно увреждане..

Карбикомби е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Карбикомби при деца и юноши до 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Карбикомби може да се приема със или без храна.



Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Не съществува клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества или към лекарства, получени от сулфонамиди. Хидрохлоротиазид е лекарство, получено от сулфонамид.
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точка 4.4 и точка 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Рефрактерни хипокалиемия и хиперкалемия.
- Подагра.
- Едновременната употреба на Карбикомби с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Бъбречно увреждане

Както при другите средства, инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), промени в бъбречната функция могат да се очакват при чувствителни пациенти, лекувани с Карбикомби (вж. точка 4.3).

Бъбречна трансплантация

Има ограничен клиничен опит относно прилагането на Карбикомби при пациенти, които са преминали през бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), могат да повишат кръвната урея и серумния кренин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен бъбрек.

Намален вътресъдов обем

При пациенти с намалени вътресъдов обем и/или натрий може да възникне симптоматична хипотония, както е описана и при други лекарствени продукти, влияещи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо, прилагането на Карбикомби не се препоръчва, докато това състояние не бъде коригирано.

Анестезия и хирургично лечение



По време на анестезия и хирургична интервенция при пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II, може да възникне хипотония поради блокада на системата ренин-ангиотензин. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че да наложи прилагането на интравенозни течности и/или вазопресори.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени в баланса на течностите и електролитите могат да ускорят чернодробната кома. Липсва клиничен опит с Карбикомби при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и при другите вазодилататори, е необходимо специално внимание при пациенти, страдащи от хемодинамично значима стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм най-общо не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо, прилагането на Карбикомби не се препоръчва при тази популация.

Електролитен дисбаланс

Както при всеки пациент, получаващ диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат дисбаланс на течностите или електролитите (хиперкалемия, хипокалемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза). Тиазидните диуретици могат да намалят екскрецията на калций чрез урината и могат да предизвикат интермитентни и леко увеличени концентрации на серумния калций. Изразената хиперкалемия може да бъде признак на скрит хиперпаратироидизъм. Тиазидите трябва да бъдат преустановени преди провеждане на изследванията за паратироидната функция.

Хидрохлоротиазид повишава доза-зависимо екскрецията на калий чрез урината, което може да доведе до хипокалемия. Този ефект на хидрохлоротиазид изглежда по-слабо изявен при комбинирането му с кандесартан цилексетил. Рискът за хипокалемия може да бъде увеличен при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с бърза диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи едновременно терапия с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да доведе до хиперкалиемия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност и / или бъбречно увреждане. Едновременната употреба на Карбикомби и ACE-инхибитори, алискирен, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин натрий, ко-тримоксазол, познат също като триметоприм/сулфаметоксазол) може да доведе до повишаване на серумния калий.

Препоръчва се мониторинг на стойностите на калия. Тиазидите са показали, че увеличават екскрецията на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетичните лекарствени продукти, включително на инсулин.

Латентният захарен диабет може да стане явен по време на терапията с тиазид. Повишения нивата на холестерола и триглицеридите са свързани с тиазидната диуретична терапия. При дозите, обаче, съдържащи се в Карбикомби, са наблюдавани само минимални ефекти.

Тиазидните диуретици повишават серумната концентрация на пикочната киселина и може да ускорят появата на подагра при предразположените пациенти.



Фоточувствителност

Съобщавани са случаи на реакции на фоточувствителност при тиазидните диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва преустановяване на лечението. Ако се налага повторно прилагане на диуретика, се препоръчва предпазване на повърхностите, експонирани на слънце или изкуствени ултравиолетови лъчи (UVA).

Общи

Пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациентите с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечение с други лекарства, които повлияват тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или, в редки случаи, остра бъбречна недостатъчност. Като при всяко антихипертензивно средство силното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчните съдове може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без предходна анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при тези с такава анамнеза.

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават ексацербации или активиране на лупус еритематодес.

Антихипертензивният ефект на Карбикомби може да се повлияе от други антихипертензивни средства.

Карбикомби таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Бременност

Прилагането на ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) не трябва да започва по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) не се смята за особено важна, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIA) трябва незабавно да се преустанови и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случаите на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване. Препоръчва се потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Препоръчва се



на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Карбикомби и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на лекарствения продукт, колкото е възможно по-скоро. Навремененно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, които са изследвани в клиничните фармакокинетични проучвания включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин.

Не са установени фармакокинетични взаимодействия с клинично значение при тези проучвания.

Може да се очаква калий изчерпващият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди и АКТХ).

Едновременната употреба на Карбикомби и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и заместители на солта или други лекарства, които биха могли да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий, ко-тримоксазол, познат също като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишение на серумния калий. При необходимост трябва да се проведе мониторинг на калий (вж. точка 4.4).

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към появата на потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмични средства. Препоръчва се периодически проследяване на серумния калий, когато Карбикомби се прилага с такива лекарствени продукти, и със следните лекарствени продукти, които може да предизвика Torsades de pointes:

- Клас IA антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмични (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуороперазин, циаметазин, сулпирид, султоприд, амисулпирид, триаприд, мизоластин, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантраин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамид IV).



Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени по време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или хидрохлоротиазид. Подобен ефект се съобщават също и с AIIAs. Използването на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако тази комбинация е необходима се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Когато ангиотензин II рецепторните антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)), може да възникне отслабване на антихипертензивния ефект. Както при АСЕ инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторните антагонисти и нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, и до увеличение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат съответстващо хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на едновременната терапия и периодически след това.

Диуретичният, натриуретичен и антихипертензивен ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от неселективни нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС).

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от колестипол или холестирамин.

Въздействието на недеполяризиращите релаксанти на скелетните мускули (напр. тубокурарин) може да бъде потенциирано от хидрохлоротиазид.

Тиазидните диуретици може да увеличат нивата на серумния калций, поради намалената екскреция. Ако трябва да бъдат предписани калциеви добавки или витамин D, нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани, а дозировката - съответно коригирана.

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде усилен от тиазидите.

Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) може да увеличат бионаличността на диуретичите от тиазиден вид чрез намаляване на стомашно-чревната подвижност и скоростта на изпразване на стомаха.

Тиазид може да увеличи риска за нежелани реакции, предизвикани от амантадин.

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Ортостатичната хипотония може да се влоши допълнително от едновременното приемане на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетичните лекарствени продукти, включително инсулин. Метформин трябва да се използва с повишено внимание, поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика да се намали артериалния отговор към пресорните амини (напр. адреналин), макар и недостатъчно, за да се изключи пресорен ефект.



Хидрохлоротиазид може да увеличи риска от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодирани контрастни вещества.

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнение от типа на подагра.

Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невroleптици може да доведе до повишаване на антихипертензивния ефект и може да предизвикат хипотония.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АИРА):

Употребата на АИРА не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Употребата на АИРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (АИРА), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Ако продължаващата терапия с АИРА се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АИРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на терапия с АИРА през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (отслабена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавяне на осификацията на черепа) и токсичност върху новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също 5.3).

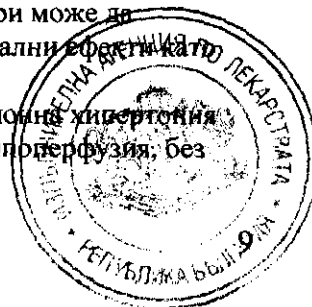
Ако има експозиция на АИРА от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Кърмачетата, чиито майки са приемали АИРА, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте също точка 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, е ограничен. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през втория и третия триместри може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертензия или прееклампсия поради риска от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.



Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АIIРА):

Тъй като няма информация за употребата на Карбикомби през периода на кърмене, Карбикомби не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите с високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Карбикомби не се препоръчва през периода на кърмене. Ако Карбикомби се използва по време на кърмене, дозата трябва да бъде поддържана възможно най-ниска.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога при лечение с Карбикомби може да настъпи замаяност или слабост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирани клинични проучвания с Карбикомби, нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни.

Броят на случаите на прекъсване на лечението поради нежелани събития е подобен при Карбикомби (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

При клинични проучвания с Карбикомби, нежеланите реакции са ограничени до тези, които са били отчетени по-рано с кандесартан цилексетил и / или хидрохлоротиазид.

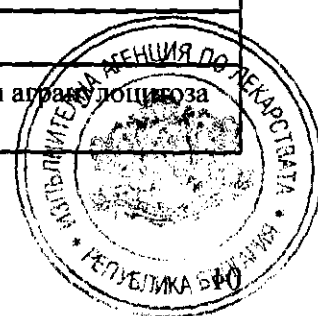
В таблицата по-долу са представени нежеланите лекарствени реакции с кандесартан цилексетил от клиничните изпитвания и след пускането в продажба.

При обобщен анализ на данни от клинични изпитвания с хипертонични пациенти се съобщават следните нежелани лекарствени реакции с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, въз основа на честотата на нежеланите събития с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, надхвърляща най-малко с 1% честотата, наблюдавана при плацебо:

Честотите, използвани в таблиците в точка 4.8, са:

- Много чести (> 1/10)
- Чести (> 1/100 до <1/10)
- Нечести (> 1/1 000 до <1/100)
- Редки (> 1/10 000 до <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и паразитози	Чести	Респираторни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза



Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болка в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

Следните нежелани реакции се съобщават при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено при дози от 25 mg или повече.

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, депресия на костния мозък, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, световъртеж
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане



	С неизвестна честота	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония.
	Редки	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4.)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно раздразнение, диария, запек
	Редки	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност.
	Редки	Токсична епидермална некролиза
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематодес, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Нарушена бъбречна функция и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Треска
Изследвания	Чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите.
	Редки	Повишаване на BUN и серумен креатинин.

¹ Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417



уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Базирайки се на фармакологичните свойства, основните прояви на предозирането на кандесартан цилексетил е вероятно да бъдат симптоматична хипотония и замаяност. При отделни съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациента е без последствия.

Основната проява на предозирането на хидрохлоротиазид е остра загуба на течности и електролити. Възможно е да се наблюдават симптоми като замаяност, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седиране/нарушение на съзнанието и мускулни крампи.

Поведение

Липсва специална информация за лечението на предозиране с Карбикомби. В случай на предозиране се предлагат следните мерки.

Трябва да се имат предвид индуциране на повръщането и стомашна промивка, когато това е показано. Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно плазменият обем трябва да се увеличи чрез вливане на изотоничен солеви разтвор. Трябва да се проследяват електролитното и киселинно равновесие и да се коригира, ако е необходимо. Може да прилагат симпатикомиметици, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни.

Кандесартан не може да се отстрани чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи на системата ренин-ангиотензин, ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA06

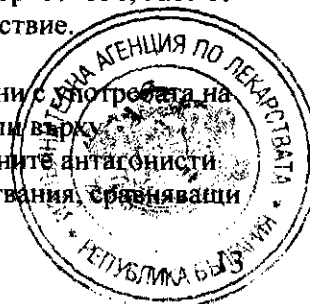
Механизъм на действие

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органната хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водна хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат чрез рецептор от тип I (AT₁).

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е пролекарство, което бързо се превръща в активното лекарство кандесартан чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е антагонист на ангиотензин II рецептора, селективен за рецепторите AT₁, като се свързва здраво с и дисоциира бавно от рецептора. Той няма агонистично действие.

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, обичайно свързани с употребата на АСЕ инхибитори. Тъй като нямат ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други вещества, като веществото Р, ангиотензин II рецепторните антагонисти са малко вероятно свързани с кашлицата. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи



кандесартан цилексетил с АСЕ инхибиторите, честотата на възникване на кашлица е била по-ниска при пациентите, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че имат важно значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на АТ1 рецепторите води до свързано с дозата повишение на нивата на плазмения ренин, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижение на плазмената концентрация на алдостерон.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени в рандомизирано клинично изпитване с 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са приемали кандесартан или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Кръвното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Не е имало статистически значима разлика в първичната крайна точка - големи сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален миокарден инфаркт). Наблюдавани са 26,7 събития на 1 000 пациенто-години в групата на кандесартан спрямо 30,0 събития на 1 000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

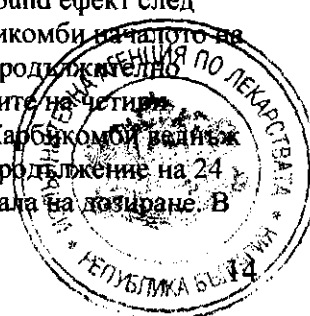
Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните бъбречни тубули, и подпомага екскрецията на натрий, хлорид и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се увеличава в зависимост от дозата, докато калцият се реабсорбира в по-голяма степен. Хидрохлоротиазид намалява плазмения обем и екстрацелуларна течност и понижава сърдечния дебит и кръвно налягане. При дългосрочна терапия, намаленото периферно съпротивление допринася за понижаване на кръвното налягане.

Големи клинични проучвания са доказали, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивен антихипертензивен ефект.

При хипертонични пациенти, Карбикомби предизвиква ефективно и дългосрочно намаляване на артериалното кръвно налягане без рефлекторно увеличение на сърдечната честота. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотония след първата доза или rebound ефект след преустановяване на лечението. След прилагане на еднократна доза на Карбикомби началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, максималното намаляване на кръвното налягане се постига в рамките на четирите седмици и се запазва по време на дългосрочното лечение. Прилагането на Карбикомби веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаляване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект през интервала на дозиране. В



двойно сляпо рандомизирано проучване, прилагането на Карбикомби 16 mg/12,5 mg веднъж дневно е намалявало кръвното налягане в значително по-голяма степен и го е контролирало при значително повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно. В двойно слепи, рандомизирани проучвания, честотата на нежеланите събития, особено кашлица, е била по-ниска по време на лечението с Карбикомби, отколкото по време на лечението с комбинации от АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

При две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с паралелни групи), включващи 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, съответно, на Карбикомби 32 mg/12,5 mg и 32 mg / 25 mg води до намаляване на кръвното налягане с 22 / 15 mmHg и 21/14 mmHg, съответно, и са значително по-ефективни, отколкото съответните монокомпоненти. В рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно клинично проучване, включващо 1975 пациенти, рандомизирано без оптимален контрол с 32 mg кандесартан цилексенил веднъж дневно, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижение на кръвното налягане. Карбикомби 32 mg/25 mg е значително по-ефективен от комбинацията 32 mg/12,5 mg като понижаването на кръвното налягане са 16/10 mmHg и 13/9 mmHg, съответно.

Карбикомби е сходно ефективен при пациентите, независимо от възрастта и пола.

Понастоящем няма данни за употребата на Карбикомби при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена функция на лявата камера/конгестивна сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства



Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лекарствения продукт.

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в активното лекарство кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след прилагане на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма, в сравнение със същия разтвор за перорално приложение, е приблизително 34%, с много малка вариабилност. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани междуполови различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храна. Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт с абсолютна бионаличност от приблизително 70%. Едновременният прием на храна повишава абсорбцията с приблизително около 15%. Бионаличността може да се понижи при пациенти със сърдечна недостатъчност и изявен едем. Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е приблизително 60%. Привидният обем на разпределение е приблизително 0,8 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Кандесартан цилексетил

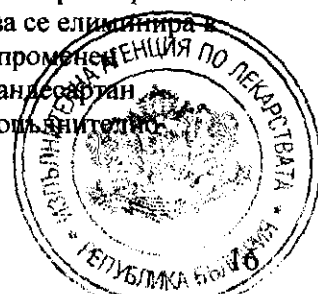
Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма чрез урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробния метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействие не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни, не се очаква възникване на взаимодействие *in vivo* с лекарствени продукти, чийто метаболизъм е зависим от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният елиминационен полуживот (t_{1/2}) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение. След прилагане на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид, полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 h).

След многократно приложение на комбинацията не възниква допълнително кумулиране на кандесартан, в сравнение с монотерапията.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Елиминирането на кандесартан през бъбреците се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорално приложение на ¹⁴C-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато във фекалиите, приблизително 56% от дозата се открива като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти изцяло в непроменена форма чрез гломерулната филтрация и активната тубулна секреция. Терминалният t_{1/2} на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от перорално приложената доза се елиминира в урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 h) след прилагане на хидрохлоротиазид в комбинация с кандесартан цилексетил. След многократно приложение на комбинацията не възниква допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид, в сравнение с монотерапията.



Фармакокинетика при специални групи

Кандесартан цилексетил

При хора в старческа възраст (над 65 години), C_{max} и AUC на кандесартан се повишават със съответно приблизително 50% и 80% в сравнение с млади лица. Отговорът от страна на кръвното налягане обаче и честотата на нежеланите реакции са сходни след определена доза от Карбикомби при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2).

При пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан нарастват по време на повторните дозировки със съответно приблизително 50% и 70%, но терминалният t_{1/2} не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациентите с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. Терминалният t_{1/2} на кандесартан е приблизително двойно по-висок при пациентите с тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката при пациентите на хемодиализа е сходна с тази при пациентите с тежко бъбречно увреждане.

При две проучвания, които включват пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, се наблюдава повишение на средната AUC на кандесартан с приблизително 20% при едното проучване и 80% при другото проучване (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Хидрохлоротиазид

Терминалното t_{1/2} на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма качествено нови находки за токсичност при комбинацията, в сравнение с тези, наблюдавани за всеки от компонентите. При предклинични изпитвания за безопасност кандесартан е оказал въздействие върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки след прилагане във високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан е предизвикал намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Въздействията върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия в тубулите, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) са предизвикани от кандесартан и може да са вторични по отношение на хипотензивния ефект, водещ до промени на бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това, кандесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан и са с малка клинична релевантност.

При кандесартан е наблюдавана фетотоксичност при късна бременност. Добавянето на хидрохлоротиазид не повлиява значимо изхода от проучванията върху феталното развитие при плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

Както кандесартан, така и хидрохлоротиазид, показват генотоксична активност при много високи концентрации/дозы. Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват, че е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да упражняват каквато и да било мутагенна или кластогенна активност в условията на клиничната употреба.

Няма данни, че което и да било от двете вещества е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

8 mg/12.5 mg:



Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
Кармелоза калций
Макрогол 8000

16 mg/12,5 mg

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
Кармелоза калций
Макрогол 8000
Железен оксид, червен (E172)

32 mg/12,5mg:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
Кармелоза калций
Макрогол 8000
Железен оксид, жълт (E172)

32 mg/25 mg:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
Кармелоза калций
Макрогол 8000
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Таблетки, в блистери от PVC/PVDC-филм и алуминиево фолио:
Да се съхранява под 30°C.

Таблетки, опаковани в блистери от ламинирано OPA/Al/PVC фолио и алуминиево фолио:
Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Съдържание на опаковката (блистери PVC/PVDC-филм и алуминиево фолио):
60, 84, 90, 98 таблетки в кутия.



Съдържание на опаковката (блистери от ламинирано OPA/Al/PVC фолио и алуминиево фолио):
14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карбикомби 8 mg/12,5 mg – Рег.№: 20110288
Карбикомби 16 mg/12,5 mg – Рег.№: 20110289
Карбикомби 32 mg/12,5 mg – Рег.№: 20110290
Карбикомби 32 mg/25 mg – Рег.№: 20110291

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04.05.2011 год.

Дата на последно подновяване: 12.09.2018 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 Февруари 2022

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

