

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg таблетки  
КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg таблетки

CoCandesargen 8 mg/12,5 mg tablets  
CoCandesargen 16 mg/12,5 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ</b>
Кратка характеристика на продукта - Пр
Към Рев. № ..... 20110018119
Разрешение № ВГИМА/Р- 61289-90
Одобрение № ..... /... 23-12-2022

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 110,9 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

Всяка КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 102,9 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg таблетки са кръгли, жълти на цвят, пъстри, двойно изпъкнали таблетки, с надпис "M" от едната страна и "CH1" от другата страна.

КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg таблетки са кръгли, с цвят на праскова, пъстри, двойно изпъкнали таблетки, с надпис "M" едната страна и "CH2" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

КоКандесарджен е показан за:

Лечение на първична хипертония при възрастни пациенти, когато артериално им налягане не се контролира достатъчно при монотерапия с кандесартан цилексетил или с хидрохлоротиазид.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчаната доза КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg е 1 таблетка веднъж дневно.

Препоръчаната доза КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg е 1 таблетка веднъж дневно.



Препоръчва се титриране на дозите на отделните съставки (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато е клинично необходимо може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към терапия с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид. Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при преминаване от монотерапия с хидрохлоротиазид. КоКандесарджен може да се прилага при пациенти, когато артериално им налягане не се контролира достатъчно при монотерапия с кандесартан цилексетил или с хидрохлоротиазид, или с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в ниски дози.

Максималният антихипертензивен ефект обикновено се постига в рамките на 4 седмици от началото на лечението.

Специални групи пациенти

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### *Пациенти с намален вътресъдов обем*

Препоръчва се дозата на кандесартан цилексетил да се титрира при пациенти с риск от хипотония, както и при пациенти с вероятност за намален обем (при тези пациенти може да се обсъди възможността за приложение на начална доза кандесартан цилексетил от 4 mg).

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> телесна повърхност (ТП)) се препоръчва титриране на дозата.

КоКандесарджен е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ТП) (вж. точка 4.3).

#### *Чернодробно увреждане*

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с лека до умерена хронична чернодробна болест.

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

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при деца на възраст от раждане до 18 години) не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

КоКандесарджен може да се приема с или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

Няма клинично значение взаимодействието между хидрохлоротиазид и приема на храна.

#### **4.3 Противопоказания**



- Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към активни вещества, производни на сулфонамида. Хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамида.
- Бременност във втори и трети триместър (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ТП)
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.
- Подагра.
- Едновременната употреба на КоКандесарджен с лекарствени продукти, съдържащи алискирен 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

##### *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 ARDS трябва да бъде спряна приемът на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

##### *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 случай 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, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

##### *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 функцията на бъбреците (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 функцията на бъбреците, 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 и при други лекарства, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

#### *Трансплантация на бъбрек*

Има ограничени клинични данни по отношение на приложението на кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид при пациенти, претърпели бъбречна трансплантация.

#### *Стеноза на бъбречната артерия*

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително антагонистите на ангиотензин II-рецепторите (AIIARs), може да повишат уреята в кръвта и креатинина в серума при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един бъбрек.

#### *Намален вътресъдов обем*

При пациенти с намален вътресъдов обем и/или намалено ниво на натрий, е възможно да се появи хипотония, така както е описано при употреба на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо приложението на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се препоръчва при тези състояния, преди те да бъдат коригирани.

#### *Анестезия и оперативно лечение*

По време на анестезия и оперативно лечение при пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II-рецепторите, може да възникне хипотония, поради блокада на системата ренин-ангиотензин. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че да се наложи интравенозно приложение на разтвори и/или вазопресори.

#### *Чернодробно увреждане*

Тиазиди трябва да се използват внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно заболяване на черния дроб, тъй като и най-малките отклонения във водния и електролитния баланс може да доведат до чернодробна кома. Няма клиничен опит с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно увреждане.

#### *Стеноза на аортна и митрална клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)*

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

#### *Първичен хипералдостеронизъм*

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обичайно не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това приложението на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при тази група пациенти не се препоръчва.

#### *Електролитен дисбаланс*

Периодично, през определени интервали от време, трябва да се определят стойностите на електролитите в серума.



Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да причини воден или електролитен дисбаланс (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици може да намалят отделянето на калций в урината и може да причинят временно и незначително повишение на концентрациите на калций в серума.

Значителна хиперкалциемия може да бъде белег за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди да се направи изследване на паратироидната функция.

Хидрохлоротиазид повишава дозозависимо отделянето на калий в урината, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлоротиазид вероятно се проявява по-рядко, когато се прилага в комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът от поява на хипокалиемия може да бъде увеличен при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти със силна диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти на едновременно лечение с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да причини хиперкалиемия, особено при наличието на сърдечна недостатъчност и/или бъбречно увреждане. Едновременната употреба на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид и АСЕ инхибитори, алискирен, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий в серума (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване на калия в серума. Мониторирание на калия трябва да се осъществява, когато се счита за необходимо.

Известно е, че тиазидите повишават отделянето на магнезий с урината, което може да причини хипомагнезиемия.

#### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Лечението с тиазидни диуретици може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи промяна на дозировката на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. По време на лечение с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет. Лечението с тиазидни диуретици е свързано с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. При дозите, които се съдържат в кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, са наблюдаван само минимални ефекти.

Тиазидните диуретици повишават нивата на пикочна киселина в серума и при чувствителни пациенти може да причинят подагра.

#### *Фоточувствителност*

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се появят реакции на фоточувствителност, препоръчва се прекратяване на лечението. В случай, че подновяване на лечението се счита за необходимо, в този случай се препоръчва да бъдат защитени онези частите от тялото, които са изложени на действието на слънчева светлина или на изкуствено UVA лъчение.

#### *Общи*

При пациенти, при които съдовият тонус и функцията на бъбреците зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване), включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти



които повлияват тази система, включително AIIAs е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност. Както при всеки друг антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното намаление на артериалното налягане при пациенти с искемична болест на сърцето или атеросклеротична мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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

Съобщава се за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при употреба на тиазидни диуретици.

Антихипертензивният ефект на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид може да се засили от други антихипертензивни лекарства.

#### *Бременност*

Лечение с AIIAs не трябва да бъде започвано по време на бременност. В случай, че продължаване на лечението с AIIAs е особено необходимо, лечението на пациенти, които планират бременност трябва да се смени с алтернативни антихипертензивни терапии, които имат доказан профил на безопасност при приложение по време на бременност. При потвърдена бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### *Хориоидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома*

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хориоидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е преустановяване на приема на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамид или пеницилин.

#### *Помощни вещества*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения като галактозна непоносимост, пълна лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Вещества, за които са провеждани клинични фармакокинетични проучвания включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. При тези проучвания не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Причиненият от хидрохлоротиазид ефект на изчерпване на калий е възможно да бъде засилен от други лекарствени продукти, свързани със загуба калий и хипокалиемия (напр. други калий-уретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксимал, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).



Едновременно приложение на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат повишат нивата на калий в серум (напр. хепарин натрий, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване на калия в серума. Мониториране на калия трябва да се осъществява, когато се счита за необходимо (вж. точка 4.4).

Причинена от диуретик хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат за засилване на потенциалните кардиотоксични ефекти на дигиталисови глюкозиди и антиаритмитици. Препоръчва се периодично да се мониторира калия в серум, когато кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид се прилага с такива лекарствени продукти и с изброените по-долу лекарства, които могат да причинят *torsades de pointes*:

- Клас Ia антиаритмитици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмитици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, сулфоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, интравенозен винкамин)

Има съобщения за обратимо повишение на концентрациите на литий в серума и токсичността му при едновременно приложение на литий с ACE инхибитори или хидрохлоротиазид. Подобен ефект е съобщаван също при приложение на AIPRAs. Употребата на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако комбинацията е показано необходима, препоръчва се внимателно проследяване на нивата на литий в серум.

При едновременно приложение на AIPRAs с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/дневно) и неселективни НСПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Както при ACE инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и покачване на калия в серума, особено при пациенти с анамнеза за влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

Диуретичният, натрий-уретичният и антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид се намалява от НСПВС.

Данни от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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 един лекарствен продукт, повлияващ РААС (вж. точки 4.4 и 5.1).

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от колестипол или холестирамин.





Хидрохлоротиазид може да засили ефекта на недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин).

Тиазидните диуретици може да повишат нивата на калций в серум, поради намаляване на отделянето му. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или витамин D, нивата на калций в серум трябва да бъдат проследявани, а дозата да се адаптира съответно.

Тиазидите може да усилят хипергликемичния ефект на бета-блокери и diaзоксид.

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергични лекарства (напр. атропин, биперидин), чрез намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и удължаване на времето за изпразване на стомаха.

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид и метотрексат) и да засилят миелосупресивните им ефекти.

Ортостатичната хипотензия може да се влоши при едновременното приемане на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазидни диуретици може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи промяна на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. Метформин трябва да се прилага внимателно, поради риск от лактатна ацидоза, следствие на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да причини намаляване на артериалния отговор към пресорни амини (напр. адреналин), но не и напълно да изключи пресорния ефект.

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

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения от подагрозен вид.

Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невротептици може да усили антихипертензивния ефект и може да причини хипотония.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

##### *Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIARs)*

Не се препоръчва употребата на AIIARs през време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказано през време на втория и трети триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма убедителни епидемиологични доказателства за риск от тератогенност при прилагане на ACE инхибитори през първия триместър на бременността. При кърмене не може да се изключи малко повишение на риска. Тъй като няма



епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIARs), подобен риск може да съществува и за този клас лекарствени продукти. При пациенти, планиращи бременност, лечението трябва да се смени с алтернативни антихипертензивни терапии с доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен когато продължаване на лечението с AIIARs се счита за особено необходимо. Ако се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че употребата на AIIARs през втория и третия триместер на бременност причинява фетотоксичност при хора (намаляване на бъбречната функция, олигохидрамниоза, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция на AIIARs през втория триместър на бременността, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и на черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали AIIARs трябва да се наблюдават внимателно за проява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид:*

Има ограничен опит при приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията с животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през втория и третия триместър на бременността може да увреди фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение в електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има положителен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при бременни за лечение на есенциална хипертония, с изключение на редки случаи, когато друго лечение не може да се приложи.

#### Кърмене

##### *Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIARs)*

Тъй като няма налична информация относно употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при кърмене, КоКандесарджен не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или недоносени деца.

#### *Хидрохлоротиазид:*

Хидрохлоротиазид се отделя в кърмата в малки количества. Тиазиди във високи дози причиняващи усилена диуреза може на потиснат отделянето на кърма. Употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



Няма проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид може да се появи замайване или умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, нежеланите лекарствени реакции са били леки и преходни.

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била сходна с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3 - 3,3%) и плацебо (2,7 - 4,3%).

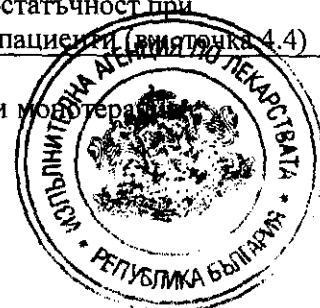
При клинични изпитвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите лекарствени реакции са ограничени до тези, които са били съобщавани при употребата на кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

Представените в таблицата по-долу нежелани лекарствени реакции с кандесартан цилексетил са съобщени от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит. При обобщен анализ на данни от клинични изпитвания при пациенти с хипертония, нежеланите лекарствени реакции с кандесартан цилексетил са били определени на база честота на нежеланите събития с кандесартан цилексетил най-малко 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо.

Честотите използвани в таблиците в точка 4.8 са: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Системо-органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на дихателните пътища
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	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена функция на черния дроб или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, 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 чувствителни пациенти (визитонка 4.4)

В таблицата по-долу са представени нежелани лекарствени реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено с дози 25 mg или по-високи:



Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, потискане на костния мозък, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (вкл. хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, вертиго
	Редки	Парестезия
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
	С неизвестна честота	Хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (вкл. пневмонит и оток на белия дроб)
	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно дразнене, диария, запек
	Редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза, кожни реакции подобни на лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематозус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Чести	Слабост
	Редки	Треска



Изследвания	Чести	Повишаване на холестерол и триглицериди
	Редки	Повишаване на уреята в кръвта и креатинина в серума

*Описание на избрани нежелани реакции*

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:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични наблюдения, се счита, че най-вероятно основната проява при предозиране на кандесартан цилексетил е симптоматична хипотония и замаяване. При отделните съобщения за предозиране (с дози до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили без проблеми.

Основната проява при предозиране с хидрохлоротиазид е острата загуба на течности и електролити. Симптоми като замаяване и хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седиране/нарушение на съзнанието и мускулни крампи може също да се наблюдават.

Лечение

Няма налична информация за специфично лечение при предозиране с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид. Въпреки това, в случай на предозиране се препоръчват следните мерки.

Когато е показано, трябва да се обмисли предизвикване на повръщане или промивка на стомаха. Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват виталните признаци. Пациентът трябва да се положи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменият обем чрез инфузия на изотоничен солеви разтвор. Ако е необходимо, трябва да се определят и коригират електролитите и киселинния баланс в серума. Може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти, ако споменатите мерки не са достатъчни.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа. Не е известно в каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II + диуретик, АТС код C09DA06.

### Механизъм на действие

Ангиотензин II е основен вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе роля и в патогенезата на органната хипертрофия и крайното органно увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медиират чрез рецептор от тип 1 (AT<sub>1</sub>).

### Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е прекурсор, който чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията в стомашно-чревния тракт, бързо се превръща в активното лекарство кандесартан. Кандесартан е AIIA, селективен за AT<sub>1</sub> рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие.

### Клинична ефикасност и безопасност

Кандесартан не повлиява ACE или други ензимни системи, което обикновено е характерно за ACE инхибиторите. Тъй като не повлияват разграждането на кинините или метаболизма на други субстанции, като например субстанция P, AIIAs е малко вероятно да предизвикат кашлица. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е била по-ниска при пациентите, получавали кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва или не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на AT<sub>1</sub> рецепторите води до дозозависимо повишение на нивата на ренин в плазмата, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижаване на концентрациите на алдостерона в плазмата.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са били оценявани при едно рандомизирано клинично изпитване върху 4 937 пациенти в старческа възраст (възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 години или по-възрастни) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали кандесартан или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Артериалното налягане беше намалено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт). Наблюдавани са били 26,7 събития на 1 000 пациенто-години в групата с 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).

Хидрохлортиазид потиска активната реабсорбция на натрий, основно в извитите каналчета в бъбрека и повишава екскрецията на натрий, хлориди и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се покачва дозозависимо, докато калият се реабсорбира в по-висока степен. Хидрохлортиазид намалява плазменния обем, екстрацелуларната течност и намалява преднатоварването на сърцето и крайното налягане. При продължително лечение намалената периферна резистентност намаляване на кръвното налягане.



Резултати от обширни клинични проучвания показваха, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдовата 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 случаи на БКК и 8 629 случаи 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 случаи 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 адитивни антихипертензивни ефекти.

При пациенти с хипертония, лечението с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид води дозозависимо и продължително намаление на артериалното налягане, без рефлукторно учестване на сърдечната дейност. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотония след първата доза или ребаунд ефект след преустановяване на лечението. След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, началният антихипертензивен ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение, максимално намаление на артериалното налягане се постига до четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаление на артериалното за период от 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект по време на дозовия интервал. При едно двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 16 mg/12,5 mg веднъж дневно намалява кръвното налягане статистически значимо повече и контролира пациентите статистически значимо по-добре, отколкото комбинацията лосартан/ хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

При двойно-слепи, рандомизирани клинични проучвания честотата на нежеланите събития, особено кашлицата, е била по-ниска при лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид отколкото при лечение с комбинация от АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

При две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, паралелно групови), включващи 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, съответно, комбинациите кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg са довели до понижаване на кръвното налягане от 22/15 mmHg и 21/14 mmHg, съответно, и са били значително по-ефективни, отколкото приложението на съответните монокомпоненти.

При едно рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово клинично проучване, включващо 1 975 рандомизирани пациенти, които не са били оптимално контролирани с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно, добавянето на хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg е довело до допълнително понижаване на кръвното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg е довела до статистически значимо по-ефективна, отколкото комбинацията 32 mg/12,5 mg.



общото средно понижение на кръвното налягане е било 16/10 mmHg и 13/9 mmHg, съответно.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид има сходна ефективност при пациенти, независимо от възрастта и пола им.

Няма налични данни при употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция/застойна сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.

Две големи рандомизирани, контролирани клинични изпитвания, „Текущо глобално проучване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл“ („ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“, ONTARGET) и „Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните“ („The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“ VA NEPHRON-D), проучват употребата на комбинацията от ACE 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, сравнено с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

„Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки“ („Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“, ALTITUDE) е проучване, предназначено да установи ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE 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. Сърдечно-съдовата смърт и инсултът са били 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 и на двата лекарствени продукта.

### Абсорбция и разпределение

*Кандесартан цилексетил*





След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма, сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Средната максимална концентрация в серума ( $C_{max}$ ) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Концентрациите на кандесартан в серума нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани полови разлики във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата концентрация в серума на кандесартан/време (AUC) не се повлиява значимо от приема на храна.

Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

#### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт с абсолютната бионаличност от приблизително 70%. Едновременното приемане с храна повишава абсорбцията с приблизително 15%. При пациенти със сърдечна недостатъчност и изразен оток бионаличността може да се понижи.

Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини в приблизително 60%. Обемът на разпределение в равновесно състояние е приблизително 0,8 l/kg.

#### Биотрансформация и елиминиране

##### *Кандесартан цилексетил*

Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. На база на *in vitro* резултатите не би следвало да се наблюдава *in vivo* взаимодействие с лекарствени продукти, чиито метаболизъм зависи от другите цитохром P450 изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократни дози. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) след прилагане на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. Няма допълнително кумулиране на кандесартан след многократни дози от комбинацията, в сравнение с монотерапия.

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 чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорално приложение на  $^{14}C$ -белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% под формата на неактивен метаболит, а приблизително 56% от дозата се открива във фекалиите като кандесартан и 10% под формата на неактивен метаболит.

##### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се отделя изцяло непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. След перорално приложение приблизително 70% от дозата се екскретира в урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) след приложение на



хидрохлоротиазид в комбинация с кандесартан цилексетил. Няма допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид след повтарящо се дозиране на комбинацията, в сравнение с монотерапия.

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Кандесартан цилексетил*

При лица в старческа възраст (над 65 години)  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличават приблизително с 50% и 80% съответно, в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са били подобни след приема на доза кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При повтарящо се дозиране на кандесартан при пациенти с увреждане на бъбреците в лека до умерена степен,  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се повишават с 50% и 70%, съответно, но терминалното  $t_{1/2}$  не се повишава, в сравнение с пациентите с нормална функция на бъбреците. Съответните промени при пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен са били приблизително 50% и 110%, съответно. Терминалното  $t_{1/2}$  на кандесартан е бил приблизително удвоен при пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен. Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа е била подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две проучвания, включващи пациенти с увреждане на черния дроб в лека до умерена степен, е наблюдавано увеличение на средната стойност на AUC на кандесартан от приблизително 20% в първото и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

##### *Хидрохлоротиазид*

Терминалното  $t_{1/2}$  на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с бъбречно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма качествено нови данни за токсичност на комбинацията в сравнение с тези наблюдавани за всеки отделен компонент. При предклинични изследвания за безопасност кандесартан е имал ефект върху бъбреците и показателите на червените кръвни клетки след приложение на високи дози върху мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като регенерация, тубулна дистензия и тубулна базофилия; повишени концентрации на урея и креатинин в плазмата) са били причинени от кандесартан, което може да се дължи на хипотензивния ефект, водещ до нарушения в бъбречната перфузия. Нефротоксичността на кандесартан допълнително се потенцира от добавянето на хидрохлоротиазид. Освен това, кандесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан и имат малко клинично значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност с кандесартан. Добавянето на хидрохлоротиазид не повлиява значимо резултатите от проучванията за фетално развитие върху мишки, плъхове и зайци (вж. точка 4.6).

Кандесартан и хидрохлоротиазид показват генотоксичност при ниски концентрации/дозы. Данни от проучванията на генотоксичност *in vitro*



показват, че е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да имат кластогенна и мутагенна активност в условията на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност и за двете вещества.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg таблетки съдържат:

Лактоза монохидрат  
Кармелоза калций  
Глицерол моностерат  
Хидроксипропил целулоза  
Жълт железен окис (E 172)  
Царевично нишесте  
Магнезиев стеарат

КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg таблетки съдържат:

Лактоза монохидрат  
Кармелоза калций  
Глицерол моностерат  
Хидроксипропил целулоза  
Жълт железен окис (E 172)  
Червен железен окис (E 172)  
Царевично нишесте  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

Срок за използване след първото отваряне на бутилката от HDPE: 90 дни

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да не се изважда и изхвърля сушителя, съдържащ се вътре в бутилката.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от OPA-Al-PVC/Al или от PVC/Al в картонена опаковка съдържа 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки.



Бутилка от бял, непрозрачен HDPE, с бяла непрозрачна завинтваща се капачка, с абсорбираща вата и сушител в картонена опаковка, съдържаща 30 и 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN,  
Ирландия

### **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

КоКандесарджен 8 mg/12,5 mg таблетки: 20110018  
КоКандесарджен 16 mg/12,5 mg таблетки: 20110019

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

Дата на първо разрешаване: 10 януари 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 22 февруари 2018 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2022

