

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablete  
Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablete  
Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablete  
Karbicombi 32 mg/25 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 8 mg kandesartancileksetila i 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 73,06 mg laktoze.

#### Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 16 mg kandesartancileksetila i 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 65,46 mg laktoze.

#### Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 32 mg kandesartancileksetila i 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 142,79 mg laktoze.

#### Karbicombi 32 mg/25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 32 mg kandesartancileksetila i 25 mg hidroklorotiazida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 130,91 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Karbicombi 8 mg/12,5 mg: bijele, bikonveksne, ovalne tablete, s urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.  
Karbicombi 16 mg/12,5 mg: blijedo ružičaste, bikonveksne, ovalne tablete, s urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

Karbicombi 32 mg/12,5 mg: žućkasto bijele, bikonveksne, ovalne tablete, s urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

Karbicombi 32 mg/25 mg: blijedo ružičaste, bikonveksne, ovalne tablete, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije optimalno kontroliran monoterapijom kandesartancileksetilom ili hidroklorotiazidom.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Preporučena doza lijeka Karbicombi je jedna tableta, jednom dnevno.

Preporučuje se titracija doze pojedinih komponenti (kandesartancileksetila i hidroklorotiazida). Kad je to klinički opravdano, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na Karbicombi. Prilikom prijelaza s monoterapije hidroklorotiazidom preporučuje se titracija doze kandesartancileksetila. Karbicombi se može primijeniti kod bolesnika čiji krvni tlak nije optimalno kontroliran monoterapijom kandesartancileksetila ili hidroklorotiazida ili nižim dozama lijeka Karbicombi.

Većina antihipertenzivnog učinka obično se postiže unutar 4 tjedna od uvođenja terapije.

### *Posebne populacije*

#### *Stariji bolesnici*

Kod starijih bolesnika nije potrebna prilagodba početne doze.

#### *Bolesnici sa smanjenim intravaskularnim volumenom*

Bolesnicima izloženima riziku od hipotenzije, kao što su, primjerice, bolesnici s mogućim smanjenjem intravaskularnog volumena, preporučuje se titriranje doze kandesartancileksetila (može se razmotriti početna doza od 4 mg).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirensom kreatinina 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine (BSA)), preporučuje se titracija doze kandesartancileksetila (kod ovih bolesnika preporučena početna doza kandesartancileksetila je 4 mg).

Karbicombi je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirensom kreatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine) (vidjeti dio 4.3.).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se titriranje doze kandesartancileksetila (preporučena početna doza kandesartancileksetila kod ovih bolesnika je 4 mg). Karbicombi je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili kolestazom (vidjeti dio 4.3.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Karbicombi tableta u djece starosti od rođenja do 18 godina nisu još ustanovljene. Nisu dostupni nikakvi podaci.

### Način primjene

Kroz usta.

Karbicombi se može uzimati neovisno o obroku.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost kandesartana.

Ne postoji klinički značajna interakcija između hidroklorotiazida i hrane.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na djelatne tvari koje su derivati sulfonamida. Hidroklorotiazid je djelatna tvar koja je derivat sulfonamida.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine).

Teško oštećenje funkcije jetre i/ili kolestaza.

Refraktorna hipokalijemija ili hiperkalcemija.

Giht.

Istodobna primjena lijeka Karbicombi s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### *Oštećena funkcija bubrega/presađeni bubreg*

Kao i kod drugih lijekova koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, kod podložnih bolesnika liječenih lijekom Karbicombi mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3.).

Nema iskustva s primjenom Karbicombi tableta u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

##### *Stenoza bubrežne arterije*

Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II (AIIRAs), mogu povisiti ureju u krvi i serumski kreatinin kod bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije solitarnog bubrega.

##### *Smanjeni intravaskularni volumen*

Kod bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom i/ili manjkom natrija može doći do simptomatske hipotenzije, kao što je opisano za druge lijekove koji djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Uzimanje Karbicombi tableta ne preporučuje se dok se ovo stanje ne popravi.

##### *Anestezija i kirurški zahvati*

Do hipotenzije može doći tijekom anestezije, odnosno kirurškoga zahvata u bolesnika koji se liječe s AIIRA i to zbog blokade sustava renin-angiotenzin. Vrlo rijetko, hipotenzija može biti toliko ozbiljna da zahtijeva primjenu intravenskih tekućina i/ili vazopresora.

##### *Oštećena funkcija jetre*

Tiazide treba davati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolesti jetre, jer i male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s davanjem Karbicombi tableta bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre.

##### *Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska (opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)*

Kao i s drugim vazodilatatorima, poseban oprez potreban je kod bolesnika koji pate od hemodinamski značajne stenozе aortalnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

##### *Primarni hiperaldosteronizam*

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom u pravilu ne reagiraju na liječenje antihipertenzivima koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Stoga se kod takvih bolesnika ne preporučuje primjena Karbicombi tableta.

##### *Poremećaj ravnoteže elektrolita*

Elektrolite u serumu treba povremeno određivati u primjerenim vremenskim intervalima. Tiazidi, uključujući i hidroklorotiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita (hiperkalcijemija, hipokalijemija, hiponatrijemija, hipomagnezijemija i hipokloremijska alkalozna).

Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija u mokraću i tako izazvati povremeno i blago povećanje koncentracije kalcija u serumu. Izrazita hiperkalcijemija može biti znak prikriivenog hiperparatiroidizma. Tiazide treba prestati uzimati prije provođenja pretraga paratiroidne funkcije.

Hidroklorotiazid ovisno o dozi povećava izlučivanje kalija u mokraću što može rezultirati hipokalijemijom. Čini se da je ovaj učinak hidroklorotiazida manje očit kada se uzima u kombinaciji s kandesartancileksetilom. Rizik od razvoja hipokalijemije može biti povećan kod bolesnika s

cirozom jetre, kod bolesnika koji imaju jaku diurezu, kod bolesnika s neodgovarajućim oralnim unosom elektrolita te kod bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Liječenje kandesartancileksetilom može dovesti do hiperkalijemije, osobito u slučaju zatajenja srca i/ili oštećenja funkcije bubrega. Istodobna primjena Karbicombi tableta i ACE inhibitora, aliskirena, diuretika koji štede kalij, dodatka kalija, nadomjestaka soli ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast kalija u serumu (npr. heparin natrija, kotrimoksazola također poznatog kao trimetoprim/sulfametoksazol), može dovesti do porasta serumskoga kalija. Kontrola razine kalija mora se poduzeti prema potrebi.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u mokraći, što može dovesti do hipomagnezijemije.

#### *Učinci na metabolički i endokrini sustav*

Liječenje tiazidnim diureticima može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova, uključujući i inzulin. Latentna šećerna bolest može tijekom liječenja tiazidima postati manifestna. S liječenjem tiazidnim diureticima povezuje se i povećanje razine kolesterola i triglicerida. Pri dozi koju sadržava Karbicombi zabilježeni su samo minimalni učinci. Tiazidni diuretici povećavaju razinu mokraćne kiseline u serumu te kod osjetljivih bolesnika mogu izazvati giht.

#### *Fotosenzitivnost*

Tijekom upotrebe tiazidnih diuretika zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnosti (vidjeti dio 4.8.). Ako dođe do reakcije fotosenzitivnosti, preporučuje se prekid terapije. Ako je neophodno ponovno uvođenje terapije, preporučuje se zaštititi područja tijela izložena suncu ili umjetnom UVA zračenju.

#### *Opće napomene*

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija pretežito ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje drugim lijekovima koji djeluju na taj sustav uključujući i AIIRA, povezano je s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili, rijetko, s akutnim bubrežnim zatajenjem. Kao i kod svih antihipertenziva, prekomjerno sniženje krvnoga tlaka kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili aterosklerotskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanoga udara.

Do reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid može doći kod bolesnika s ili bez alergije ili bronhijalne astme u anamnezi, ali je ona vjerojatnija kod bolesnika koji takvu anamnezu imaju. Prilikom liječenja tiazidnim diureticima zabilježena je egzacerbacija ili aktiviranje sustavnog lupusa eritematozusa.

Antihipertenzivni učinak Karbicombi tableta mogu pojačati drugi antihipertenzivi.

#### *Trudnoća*

Tijekom trudnoće ne treba započinjati liječenje s AIIRA. Ako se nastavak liječenja AIIRA ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku terapiju nekim od antihipertenziva čiji sigurnosni profil omogućava primjenu u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje s AIIRA treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti liječenje drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s

dijabetičkom nefropatijom.

#### *Nemelanomski rak kože*

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, kod bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

#### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Karbicombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### *Laktoza*

Karbicombi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim farmakokinetičkim studijama ispitivane su tvari koje uključuju varfarin, digoksin, oralne kontraceptive (tj. etinilestradiol/levonogestrel), glibenklamid i nifedipin. U ovim studijama nisu pronađene farmakokinetičke interakcije s kliničkim značajem.

Može se očekivati da će djelovanje hidroklorotiazida na snižavanje razine kalija pojačati drugi lijekovi koji izazivaju gubitak kalija i hipokalijemiju (npr. drugi kaliuretički diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, derivati salicilne kiseline, steroidi, ACTH).

Istodobna primjena lijeka Karbicombi i diuretika koji štede kalij, preparata kalija, nadomjestaka soli ili drugih lijekova koji mogu dovesti do povećanja serumske vrijednosti kalija (npr. heparin natrij, kotrimoksazol također poznatog kao trimetoprim/sulfametoksazol) može dovesti do povećanja serumskog kalija. Kontrola razine kalija mora se poduzeti prema potrebi (vidjeti dio 4.4.).

Hipokalijemija i hipomagnezijemija uzrokovane diureticima predispozicija su za moguće kardiotoksične učinke glikozida digitalisa i antiaritmika. Preporučuje se periodički nadzor razine kalija u serumu kada se Karbicombi daje istodobno s takvim lijekovima te sa sljedećim lijekovima koji mogu izazvati torsades de pointes:

- Antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozyd, haloperidol, droperidol).
- Drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemani, eritromicin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Reverzibilno povećanje serumske koncentracije litija i toksičnost zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili hidroklorotiazida. Sličan učinak također je zabilježen i s primjenom AIIRA. Upotreba kandesartana i hidroklorotiazida s litijem se ne preporučuje. Ako se ova kombinacija dokaže nužnom, preporučuje se pomni nadzor razine serumskoga litija.

Kada se AIIRA primjenjuju istodobno s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) (tj. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena AIIRA i NSAIL može dovesti do povećanog rizika pojave pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega te povećanja serumskog kalija, osobito kod bolesnika s već prisutnom slabom bubrežnom funkcijom. Tu kombinaciju bi trebalo oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnici bi trebali biti adekvatno hidrirani te bi se trebala pratiti bubrežna funkcija nakon početka istovremene terapije te kasnije periodički.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

NSAIL slabe diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak hidroklorotiazida. Adsorpciju hidroklorotiazida umanjuju kolestipol ili kolestiramin.

Hidroklorotiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnih mišića (npr. tubokurarina).

Tiazidni diuretici mogu povećati serumske vrijednosti kalcija zbog smanjenog izlučivanja. Ako se

bolesniku moraju propisati nadomjesci kalcija ili vitamin D, potrebno je nadzirati serumsku vrijednost kalcija te sukladno tome prilagoditi doziranje.

Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta blokatora i diazoksida.

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Tiazid može povećati rizik od štetnih nuspojava koje izaziva amantadin.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova putem bubrega (npr. ciklofosfamida, metotreksata) te pojačati njihov mijelosupresivni učinak.

Ortostatsku hipotenziju može pogoršati istodobno uzimanje alkohola, barbiturata ili anestetika.

Liječenje tiazidnim diuretikom može utjecati na toleranciju glukoze. Stoga se može ukazati potreba za prilagodbom doze antidiijabetika, uključujući i inzulin. Metformin treba oprezno koristiti zbog rizika od laktične acidoze izazvane mogućim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Hidroklorotiazid može izazvati arterijski odgovor na presorne amine (npr. adrenalin) smanjivanjem njihovog učinka, ali ne u onoj mjeri da bi se taj učinak posve isključio.

Hidroklorotiazid može povećati rizik od akutnoga zatajenja bubrega, posebno pri visokim dozama jednog kontrastnog sredstva.

Istodobna terapija ciklosporinom može povećati rizik pojave hiperuricemije i komplikacija tipa gihta.

Istodobna terapija baklofenom, amifostinom, tricikličkim antidepresivima ili neurolepticima može dovesti do pojačanog antihipertenzivnog učinka te može izazvati hipotenziju.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### *Antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRAs)*

Primjena AIIRA se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena AIIRA kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).
---

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak; međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izlaganja AIIRA, mogao bi postojati sličan rizik i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko se nastavak liječenja AIIRA ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku terapiju nekim od antihipertenziva čiji sigurnosni profil omogućava primjenu u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje s AIIRA treba odmah prekinuti i, ukoliko je prikladno, započeti liječenje drugim lijekom.

Poznato je da izloženost AIIRA tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnij, zastoj u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izlaganja AIIRA od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale AIIRA treba pažljivo promatrati kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

### *Hidroklorotiazid*

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida tijekom trudnoće, a osobito tijekom prvog tromjesečja je ograničeno. Studije provedene na životinjama nisu dostatne.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da bi njegova upotreba tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće mogla ugroziti fetoplacentalnu prokrvljenost te uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije, zbog rizika od smanjivanja volumena plazme i hipoperfuzije posteljice, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za esencijalnu hipertenziju kod trudnica osim u rijetkim situacijama kada se ne može koristiti nijedno drugo liječenje.

### Dojenje

#### *Antagonisti receptora za angiotenzin II*

S obzirom da nema podataka o upotrebi Karbicombi tableta tijekom dojenja, Karbicombi se ne preporučuje, pa treba dati prednost drugoj terapiji s bolje uspostavljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Tiazidi u visokim dozama, koje izazivaju intenzivno mokrenje, mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Upotreba Karbicombi tableta tijekom dojenja se ne preporučuje.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima ili strojevima treba uzeti u obzir da povremeno tijekom liječenja s Karbicombi tabletama može doći do omaglice ili umora.

## **4.8. Nuspojave**

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kandesartancileksetilom/hidroklorotiazidom nuspojave su bile blage i prolazne. Učestalost prestanka uzimanja lijeka zbog nuspojava bila je tijekom ispitivanja slična za kandesartancileksetil/hidroklorotiazid (2,3-3,3%) i placebo (2,7-4,3%).

U kliničkim ispitivanjima s kandesartancileksetil/hidroklorotiazidom, nuspojave su bile ograničene na one koje su zabilježene uz kandesartancileksetil i/ili hidroklorotiazid.

Dolje navedena tablica prikazuje nuspojave zabilježene s kandesartancileksetilom iz kliničkih ispitivanja i iskustava u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište. Prema skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima s hipertenzijom, nuspojave s kandesartancileksetilom definirane na temelju pojavnosti bile su barem 1 % veće nego kod primjene placeba:

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećem prikazu:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	Često	Respiratorna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Hiperkalijemija, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica/vrtoglavica, glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Mučnina
	Nepoznato	Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Povišeni jetreni enzimi, poremećaj funkcije jetre ili hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Angioedem, osip, urtikarija, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Bol u leđima, artralgiya, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Oštećenje funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega kod osjetljivih bolesnika (vidjeti dio 4.4)

Niže navedena tablica prikazuje nuspojave tijekom monoterapije hidroklorotiazidom, obično u dozi od 25 mg ili većoj.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) <sup>1</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, depresija koštane srži, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperglikemija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju i hipokalijemiju)
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	Poremećaji spavanja, depresija, nemir
Poremećaji živčanog sustava	Često	Ošamućenost, vrtoglavica
	Rijetko	Parestezije
Poremećaji oka	Rijetko	Prolazno zamućenje vida
	Nepoznato	Akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla, efuzija žilnice <sup>2</sup>
Srčani poremećaji	Rijetko	Aritmije srca
Krvožilni poremećaji	Manje često	Ortostatska hipotenzija
	Rijetko	Nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko	Respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
	Vrlo rijetko	Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Anoreksija, gubitak apetita, iritacija želuca, proljev, konstipacija

	Rijetko	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Žutica (intrahepatalna kolestatska žutica)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Osip, urtikarija, reakcije fotosenzitivnosti
	Rijetko	Toksična epidermalna nekroliza
	Nepoznato	Sistemska lupus eritematodes, kožni lupus eritematodes
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	Mišićni spazam
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Glikozurija
	Rijetko	Poremećaj funkcije bubrega i intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Slabost
	Rijetko	Vrućica
Pretrage	Često	Povećanje kolesterola i triglicerida
	Rijetko	Povećanje ureje i serumskog kreatinina

<sup>1</sup> Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

<sup>2</sup> Prijavljeni su slučajevi efuzije žilnice uz ispad vidnog polja nakon primjene tiazida i diuretika sličnih tiazidu

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Prema farmakološkim osobinama, glavna manifestacija predoziranja kandesartancileksetilom vjerojatno bi bila simptomatska hipotenzija i omaglica. Prema pojedinim prikazima slučajeva predoziranja (do najviše 672 mg kandesartancileksetila), oporavak bolesnika prolazio je bez bilo kakvih iznenađujućih događaja.

Glavna manifestacija predoziranja hidroklorotiazidom je akutni gubitak tekućine i elektrolita. Također se mogu primijetiti simptomi poput omaglice, hipotenzije, žeđi, tahikardije, ventrikularne aritmije, sedacije/poremećaja svijesti te mišićnih grčeva.

### Liječenje

Nema posebnih informacija o liječenju predoziranja s Karbicombi tabletama. Međutim, u slučaju predoziranja preporučuju se dolje navedene mjere.

Kada je potrebno, treba izazvati povraćanje ili isprati želudac. Ako dođe do simptomatske hipotenzije, potrebno je uvesti simptomatsko liječenje i nadzor vitalnih funkcija. Bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s podignutim nogama. Ako to nije dovoljno, potrebno je povećati volumen plazme infuzijom izotonične otopine soli. Ako zatreba, treba provjeriti i korigirati serumske elektrolite i acido-baznu ravnotežu. Ako gore navedene mjere nisu dovoljne, mogu se primijeniti simpatomimetici.

Kandesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Nije poznato do koje se mjere hemodijalizom može ukloniti hidroklorotiazid.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II s diureticima.

ATK oznaka: C09DA06.

#### Mehanizam djelovanja

Angiotenzin II glavni je vazoaktivni hormon u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron i ima ulogu u patofiziologiji hipertenzije i drugih kardiovaskularnih poremećaja. Ima ulogu i u patogenezi hipertrofije i završnog oštećenja organa. Glavni fiziološki učinci angiotenzina II, kao što su vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, regulacija homeostaze soli i vode i stimulacija staničnoga rasta, posredovani su receptorom tipa I ( $AT_1$ ).

#### Farmakodinamički učinci

Kandesartancileksetil je predlijek koji se brzo pretvara u djelatnu tvar, kandesartan, i to hidrolizom estera tijekom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. Kandesartan je antagonist receptora angiotenzina II, selektivan za receptore  $AT_1$  te se čvrsto veže i sporo odvaja od receptora. Nema agonističko djelovanje.

Kandesartan ne utječe na ACE ili na druge enzimске sustave koji se obično povezuju s primjenom ACE inhibitora. Budući da ne djeluju na razgradnju kinina ili na metabolizam drugih tvari, kao primjerice tvari P, antagonisti receptora angiotenzina II najvjerojatnije nisu povezani s kašljem. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su se uspoređivali kandesartancileksetil i ACE inhibitori, pojavnost je kašlja bila niža u bolesnika koji su primali kandesartancileksetil. Kandesartan se ne vezuje za, niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Antagonizam receptora  $AT_1$  rezultira povećanjem vrijednosti renina, angiotenzina I i angiotenzina II u plazmi te smanjenjem koncentracije aldosterona u plazmi, a ovisi o dozi.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci kandesartancileksetila 8 -16 mg (srednja doza 12 mg), jednom dnevno, na kardiovaskularno obolijevanje i smrtni ishod ocjenjivani su tijekom randomiziranog kliničkog ispitivanja (Studija svijesti i prognoze kod starijih) na 4937 starijih bolesnika (dobi 70-89 godina; 21% su imali 80 ili više godina) s blagom do umjerenom hipertenzijom koji su prosječno praćeni 3,7 godina. Bolesnici su primali kandesartan ili placebo uz drugo antihipertenzivno liječenje kad je to bilo potrebno. Krvni tlak snižen je sa 166/90 na 145/80 mmHg u skupini bolesnika koji su primali kandesartan, a sa 167/90 na 149/82 mmHg u kontrolnoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike u primarnom ishodu studije, velikim kardiovaskularnim događajima (kardiovaskularna smrtnost, moždani udar i infarkt miokarda koji nisu imali smrtni ishod). U skupini bolesnika koji su primali kandesartan bilo je 26,7 slučajeva na 1000 pacijent-godina, dok je u kontrolnoj skupini bilo 30,0 slučajeva na 1000 pacijent-godina (relativni rizik 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06,  $p=0,19$ ).

Hidroklorotiazid inhibira aktivnu reapsorpciju natrija, uglavnom u distalnim tubulima bubrega te potiče izlučivanje natrija, klorida i vode. Povećanje izlučivanja kalija i magnezija bubrežnim putem ovisi o dozi, dok se kalcij većim dijelom reapsorbira. Hidroklorotiazid smanjuje volumen plazme i izvanstanične tekućine te smanjuje minutni volumen srca i krvni tlak. Smanjenju krvnoga tlaka tijekom dugotrajnog liječenja doprinosi smanjeni periferni otpor.

Velike kliničke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnoga pobola i smrtnosti.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833,

odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4.).

Kandesartan i hidroklorotiazid imaju aditivne antihipertenzivne učinke.

U bolesnika s hipertenzijom, Karbicombi dovodi do o dozi ovisnog i dugotrajnog smanjenja arterijskog krvnog tlaka bez refleksnog povećanja srčane frekvencije. Ništa ne ukazuje na ozbiljnu ili preveliku hipotenziju nakon prve doze Karbicombi tableta ili na povratni učinak nakon prestanka uzimanja lijeka. Nakon jednokratne primjene Karbicombi tableta, do nastupa antihipertenzivnog učinka u pravilu dolazi unutar 2 sata. Kontinuiranom primjenom, snižavanje krvnoga tlaka najvećim se dijelom postiže unutar 4 tjedna i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Primijenjen jednom dnevno, Karbicombi djelotvorno i sigurno snižava krvni tlak tijekom 24 sata, s malom razlikom između maksimalnog i najmanjeg učinka u intervalu između dviju doza. U jednom dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju pokazalo se da je Karbicombi, primijenjen jednom dnevno, značajno više smanjio krvni tlak i da je postignuta kontrola u značajno više bolesnika nego što je to bio slučaj s kombinacijom losartana/hidroklorotiazida 50 mg/12,5 mg jednom dnevno. U dvostruko slijepim, randomiziranim kliničkim ispitivanjima incidencija je nuspojava, osobito kašlja, bila niža tijekom liječenja kandesartancileksetilom/hidroklorotiazidom nego tijekom liječenja kombinacijama ACE inhibitora i hidroklorotiazida.

U dvije kliničke studije (randomizirane, dvostruko slijepo, placebom kontrolirane, s paralelnim skupinama) koje su uključivale 275 odnosno 1524 slučajno odabranih bolesnika, kombinacije kandesartancileksetil/hidroklorotiazid od 32 mg/12,5 mg i 32 mg/25 mg dovele su do smanjenja krvnog tlaka od 22/15 mmHg odnosno 21/14 mmHg te su bile značajno učinkovitije od odgovarajućih monokomponenti.

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kliničkoj studiji s paralelnim skupinama koje su obuhvaćale 1975 slučajno odabranih bolesnika koji nisu bili optimalno kontrolirani pomoću 32 mg kandesartancileksetila jednom dnevno, dodatak 12,5 mg ili 25 mg hidroklorotiazida doveo je do dodatnog pada krvnog tlaka. Kombinacija kandesartancileksetil/hidroklorotiazid od 32 mg/25 mg bila je značajno učinkovitija od kombinacije od 32 mg/12,5 mg te je srednja vrijednost ukupnog sniženja tlaka bila 16/10 mmHg te 13/9 mmHg.

Kombinacija kandesartancileksetil/hidroklorotiazid podjednako je učinkovita u svih bolesnika, bez obzira na dob i spol.

Za sada nema podataka o primjeni kandesartancileksetila/hidroklorotiazida u bolesnika s bolesti bubrega/nefropatijom, smanjenom funkcijom lijeve klijetke/kongestivnim zatajenjem srca i u bolesnika nakon infarkta miokarda.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne

ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena kandesartancileksetila i hidroklorotiazida nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku bilo kojeg od ova dva lijeka.

### Apsorpcija i distribucija

#### *Kandesartancileksetil*

Nakon oralne primjene, kandesartancileksetil pretvara se u djelatnu tvar kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana približno je 40% nakon primjene oralne otopine kandesartancileksetila. Pri usporedbi s oralnom otopinom, relativna bioraspoloživost tablete iznosi približno 34%, sa vrlo malim odstupanjima. Srednja vrijednost vršne koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se 3-4 sata nakon uzimanja tablete. Unutar terapijskog raspona doze, koncentracija kandesartana u plazmi raste linearno s povećanjem doze. Nisu primijećene razlike u farmakokinetici kandesartana koje bi bile u vezi sa spolom. Na površinu ispod krivulje koncentracija - vrijeme (AUC) kandesartana, hrana nema značajnoga učinka.

Kandesartan se snažno veže za proteine plazme (više od 99%). Prividni volumen distribucije kandesartana iznosi 0,1 l/kg.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta s apsolutnom bioraspoloživošću od približno 70%. Istovremeno uzimanje sa hranom povećava apsorpciju za približno 15%. Bioraspoloživost može biti manja u bolesnika sa zatajenjem srca i izrazitim edemom.

Hidroklorotiazid se veže za proteine plazme približno 60%. Prividni volumen distribucije iznosi približno 0,8 l/kg.

### Biotransformacija i eliminacija

#### *Kandesartancileksetil*

Kandesartan se uglavnom izlučuje nepromijenjen putem urina i žuči, a samo se manjim dijelom eliminira jetrenim metabolizmom (CYP2C9). Dostupne studije interakcije ne ukazuju da postoji učinak na CYP2C9 i CYP3A4. Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuju se interakcije *in vivo* s lijekovima čiji metabolizam ovisi o izoenzimima CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 iz sustava citokroma P450. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) kandesartana približno je 9 sati. Nema akumulacije nakon višekratnog doziranja. Poluvrijeme kandesartana ne mijenja se (otprilike 9 sati) nakon primjene kandesartancileksetila s hidroklorotiazidom. Nakon višekratnog doziranja kombinacije, u usporedbi s monoterapijom, ne dolazi do dodatnog nakupljanja kandesartana. Ukupni klirens kandesartana u plazmi iznosi oko 0,37 ml/min/kg, a bubrežni klirens oko 0,19 ml/min/kg. Eliminacija kandesartana putem bubrega obavlja se glomerularnom filtracijom i aktivnom

tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze <sup>14</sup>C-označenog kandesartancileksetila, približno se 26% doze izlučilo u urinu u obliku kandesartana, a 7% kao neaktivni metabolit, dok se približno 56% doze našlo u fecesu u obliku kandesartana, a 10% u obliku neaktivnog metabolita.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se ne metabolizira i gotovo se u potpunosti izlučuje nepromijenjen glomerulamom filtracijom i aktivnom tubulamom sekrecijom. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) hidroklorotiazida približno je 8 sati. Približno 70% oralne doze izlučuje se u urinu tijekom 48 sati. Poluživot hidroklorotiazida ne mijenja se (oko 8 sati) nakon primjene hidroklorotiazida u kombinaciji s kandesartancileksetilom. Nakon višekratne primjene u kombinaciji ne dolazi do dodatnog nakupljanja hidroklorotiazida u usporedbi s monoterapijom.

#### Farmakokinetika posebnih skupina bolesnika

##### *Kandesartancileksetil*

U starijih bolesnika (starijih od 65 godina) povećan je  $C_{max}$  i AUC kandesartana za približno 50%, odnosno 80% u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, odgovor krvnoga tlaka i incidencija nuspojava nakon uzimanja Karbicombi tableta bile su slične u starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom,  $C_{max}$  i AUC kandesartana porasli su tijekom višekratnog doziranja za 50%, odnosno 70%, dok se poluvrijeme eliminacije nije promijenilo, u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Promjene kod bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom iznosile su za iste pokazatelje 50%, odnosno 110%.

Poluvrijeme eliminacije kandesartana približno se udvostručilo kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega. Farmakokinetika bolesnika na hemodijalizi bila je slična vrijednostima onoj kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

U dvije studije, od kojih su obje uključivale bolesnike s blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre, zabilježen je porast srednje vrijednosti AUC kandesartana od oko 20% u jednoj studiji te 80% u drugoj studiji (vidjeti dio 4.2). Nema iskustva s bolesnicima s teškim poremećajem funkcije jetre.

#### *Hidroklorotiazid*

Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida produljuje se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

### **5.3. Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema novih kvalitativnih toksikoloških saznanja vezano za kombinacije u usporedbi s onima primijećenima za pojedine komponente. U ne kliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene kandesartan je u visokim dozama djelovao na bubrege i na parametre crvenih krvnih stanica u miševa, štakora, pasa i majmuna. Kandesartan je uzrokovao smanjenje vrijednosti parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Kandesartan je djelovao na bubrege (primjerice, tubularna regeneracija, dilatacija i bazofilija; povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi), što bi se moglo pripisati hipotenzivnom učinku koji dovodi do promjena u bubrežnoj perfuziji. Dodavanje hidroklorotiazida pojačava nefrotoksičnost kandesartana. Osim toga, kandesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su te promjene nastale farmakološkim djelovanjem kandesartana i da nemaju veliko kliničko značenje.

Fetotoksičnost kandesartana primijećena je u kasnijoj fazi trudnoće. Dodavanje hidroklorotiazida ne utječe značajno na fetalni razvoj u štakora, miševa ili kunića (vidjeti dio 4.6.).

Kandesartan i hidroklorotiazid pokazuju genotoksičnu aktivnost u vrlo velikim koncentracijama/dozama. Podaci iz *in vitro* i *in vivo* testiranja genotoksičnosti pokazuju da kandesartan i hidroklorotiazid vjerojatno nemaju mutagenog ili klastogenog djelovanja u uvjetima kliničke uporabe.

Nema dokaza o karcinogenosti kandesartana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### 8 mg/12,5 mg tablete

Laktoza hidrat  
Kukuruzni škrob  
Hidroksipropilceluloza  
Magnezijev stearat  
Karmelozakalcij  
Makrogol 8000

#### 16 mg/12,5 mg tablete

Laktoza hidrat  
Kukuruzni škrob  
Hidroksipropilceluloza  
Magnezijev stearat  
Karmelozakalcij  
Makrogol 8000  
Željezov oksid, crveni (E172)

#### 32 mg/12,5 mg tablete

Laktoza hidrat  
Kukuruzni škrob  
Hidroksipropilceluloza  
Magnezijev stearat  
Karmelozakalcij  
Makrogol 8000  
Željezov oksid, žuti (E172)

#### 32 mg/25 mg tablete

Laktoza hidrat  
Kukuruzni škrob  
Hidroksipropilceluloza  
Magnezijev stearat  
Karmelozakalcij  
Makrogol 8000  
Željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Tablete pakirane u blistere od PVC/PVDC filma i aluminijske folije:  
Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Tablete pakirane u blistere od OPA/Al/PVC folije i aluminijske folije:  
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Veličina pakiranja (PVC/PVDC//Al blister): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ili 98 tableta, u kutiji.  
Veličina pakiranja (OPA/Al/PVC//Al blister): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ili 98 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Karbicombi 8 mg/12,5 mg tablete: HR-H-306874191  
Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablete: HR-H-043497579  
Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablete: HR-H-832833197  
Karbicombi 32 mg/25 mg tablete: HR-H-619622654

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16.05.2012./Datum obnove odobrenja: 07.12.2021.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15.03.2024.