

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Karbicombi 8 mg/12,5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.  
Karbicombi 16 mg/12,5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.  
Karbicombi 32 mg/12,5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.  
Karbicombi 32 mg/25 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Karbicombi 8 mg/12,5 mg: comprimate biconvexe, ovale, de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Karbicombi 16 mg/12,5 mg: comprimate biconvexe, ovale, de culoare roz deschis, cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Karbicombi 32 mg/12,5 mg: comprimate biconvexe, ovale, de culoare alb-gălbui, cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Karbicombi 32 mg/25 mg: comprimate biconvexe, ovale, de culoare roz deschis, cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Karbicombi este indicat pentru:

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată de Karbicombi este de un comprimat o dată pe zi.

Se recomandă creșterea treptată a dozelor componentelor individuale (candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă). În caz de necesitate clinică, se poate trece de la monoterapie la utilizarea Karbicombi. La trecerea de la monoterapia cu hidroclorotiazidă, se recomandă ajustarea dozei de candesartan cilexetil. Karbicombi poate fi administrat pacienților la care tensiunea arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă sau care sunt tratați cu Karbicombi care conține substanțele active în doze mai mici.

Efectul antihipertensiv maxim este atins, de obicei, în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.

#### Grupe speciale de populație

##### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Hipovolemie*

Creșterea treptată a dozei de candesartan cilexetil este recomandată la pacienții care prezintă risc de apariție a hipotensiunii arteriale, cum sunt pacienții cu posibilă hipovolemie (la acești pacienți poate fi luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 4 mg candesartan cilexetil).

##### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă ajustarea dozei de Karbicombi.

Karbicombi este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC) (vezi pct. 4.3).

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu afecțiuni hepatice cronice ușoare până la moderate se recomandă ajustarea dozei de candesartan cilexetil.

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

##### *Copii și adolescenți*

Karbicombi nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Karbicombi poate fi administrat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de prezența alimentelor.

Nu există interacțiuni semnificative clinic între hidroclorotiazidă și alimente.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la derivații de sulfonamide. Hidroclorotiazida este un derivat de sulfonamidă.
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC).
- Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.
- Hipercalcemie și hipokaliemie refractară la tratament.
- Gută.
- Administrarea concomitentă a Karbicombi cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocașii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Insuficiență renală

Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale la pacienții susceptibili tratați cu Karbicombi (vezi pct. 4.3).

#### Transplant renal

Există dovezi clinice limitate privind utilizarea Karbicombi la pacienții cu transplant renal.

#### Stenoză a arterei renale

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI), pot crește uremia și creatininemia la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră pe rinichi unic.

#### Hipovolemie

La pacienți cu hipovolemie și/sau hiponatremie poate să apară hipotensiune arterială, așa cum a fost descris în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, utilizarea Karbicombi nu este recomandată decât după corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic.

#### Anestezie și intervențiile chirurgicale

În timpul anesteziei și al intervențiilor chirurgicale, la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II poate să apară hipotensiune arterială, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. În cazuri foarte rare, hipotensiunea arterială poate fi severă, putând fi necesară administrarea intravenoasă de lichide și/sau administrarea de medicamente vasopresoare.

#### Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică evolutivă, deoarece modificările minore ale dezechilibrului hidroelectrolitic pot precipita coma hepatică. La pacienți cu insuficiență hepatică nu există experiență clinică în utilizarea Karbicombi.

#### Stenoză aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau mitrală cu simptomatologie hemodinamică relevantă, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, la această grupă de pacienți nu este recomandată utilizarea Karbicombi.

#### Dezechilibru electrolitic

La intervale regulate trebuie efectuate determinări ale electrolitemiei. Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibru hidroelectrolitic (hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipomagneziemie și alcaloză hipocloremică).

Diureticele tiazidice pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșteri ușoare și intermitente ale calcemiei. Hipercalcemia marcată poate fi semn al unei hiperparatiroidii latente. Înainte de efectuarea investigațiilor funcției paratiroidiene, tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt.

Hidroclorotiazida determină creșterea dependentă de doză a excreției urinare de potasiu, ceea ce poate determina hipokaliemie. Acest efect al hidroclorotiazidei pare mai puțin evident în cazul asocierii cu candesartan cilexetil. Riscul hipokaliemiei poate fi crescut la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care urmează un tratament de diureză forțată, la pacienții cu aport oral neadecvat de electroliți și la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH).

Tratamentul cu candesartan cilexetil poate determina hiperkaliemie, în special în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă și/sau insuficiență renală. Utilizarea concomitentă a Karbicombi și inhibitori ECA, aliskiren, diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfamethoxazol), poate determina creșterea concentrației plasmatică a potasiului.

Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei. S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea excreției renale a magneziului, care poate duce la hipomagneziemie.

#### Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice, inclusiv a insulinei. În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest. Creșterea concentrațiilor plasmatică ale colesterolului și trigliceridelor a fost asociată cu terapia cu un diuretic tiazidic. La dozele conținute de Karbicombi au fost observate efecte minime. La pacienții susceptibili, diureticele tiazidice cresc uricemia și pot determina apariția epidoadelor acute de gută.

#### Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu tiazide au fost raportate cazuri de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). La apariția unei reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă este necesară reluarea tratamentului, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

#### Generale

La pacienții cu tonus vascular și funcție renală dependente predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, incluzând stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care influențează acest sistem, incluzând ARAII, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea

excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu ischemie cardiacă sau ateroscleroză cerebrovasculară poate determina apariția unui infarct de miocard sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar aceste reacții sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice, a fost raportată exacerbarea sau activarea unui lupus eritematos sistemic.

Efectul antihipertensiv al Karbicombi poate fi potențat de utilizarea altor antihipertensive.

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

### Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAII) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afara cazului în care tratamentul cu ARAII este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă siguranță stabilită pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARAII trebuie întrerupt imediat și, dacă este posibil, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

### Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie oprită administrarea Ifirmacombi și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu ar trebui administrată pacienților care au experimentat ARDS în urma administrării de hidroclorotiazidă.

### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, poate fi luată în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele investigate în cadrul studiilor clinice de farmacocinetică includ warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică asocierea etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida și nifedipina. În aceste studii nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice cu semnificație clinică.

Este de așteptat ca efectul kaliuretic al hidroclorotiazidei să fie potențat de alte medicamente asociate cu eliminarea potasiului și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, salicilați, steroizi, ACTH).

Utilizarea concomitentă de Karbicombi și diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol), poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Hipokaliemia și hipomagneziemia determinate de diuretic predispun la riscul potențial al unor efecte cardiotoxice ale glicozidelor digitale și antiaritmice. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei atunci când Karbicombi este administrat concomitent cu astfel de medicamente precum și cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor:

- Antiaritmice de clasă Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- Antiaritmice de clasă III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Unele antipsihotice (de exemplu, tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, ketanserină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și toxicitate consecutivă. Un efect similar a fost raportat în cazul ARAII. Utilizarea candesartanului și hidroclorotiazidei concomitent cu litiul nu este recomandată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

În cazul în care ARAII sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3g/zi) și AINS neselective), poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă a ARAII și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Administrarea concomitentă impune precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei asociate și, ulterior, periodic.

Efectul diuretic, natriuretic și antihipertensiv al hidroclorotiazidei este diminuat de AINS.

Absorbția de hidroclorotiazidă este redusă de colestipol sau colestiramină.

Efectul curarizantelor (de exemplu tubocurarină) poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

Diureticele tiazidice pot crește valorile calcemiei din cauza scăderii excreției urinare. Dacă este necesară utilizarea suplimentelor de calciu sau a vitaminei D, trebuie monitorizată calcemia și doza trebuie ajustată în consecință.

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergicele (de exemplu atropina, biperidenul) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastrointestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Tiazidele pot crește riscul reacțiilor adverse determinate de amantadină.

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citostatice (de exemplu, ciclofosfamida, metotrexatul) și potențează efectele mielosupresoare ale acestora.

Hipotensiunea arterială posturală poate crește în cazul utilizării concomitente de alcool etilic, barbiturice sau anestezice.

Tratamentul cu tiazide poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor medicamentelor antidiabetice orale, inclusiv a insulinei. Metformina trebuie utilizată cu precauție, din cauza riscului de acidoză lactică determinat de insuficiența renală funcțională asociată cu utilizarea hidroclorotiazidei.

Hidroclorotiazida poate determina scăderea răspunsului vascular la acțiunea aminelor presoare (de exemplu, la adrenalina), însă nu suficient pentru a exclude un efect hipertensiv.

Hidroclorotiazida poate crește riscul insuficienței renale acute, în special în cazul administrării concomitente de doze mari de substanțe de contrast iodate.

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

Tratamentul concomitent cu baclofen, amifostină, antidepressiv triciclic sau neuroleptic poate potența efectul antihipertensiv și poate induce hipotensiune arterială.

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

##### *Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI)*

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

Datele epidemiologice referitoare la riscul apariției unor efecte teratogene ca urmare a expunerii la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente. Totuși, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În afara cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă siguranță stabilită în administrarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este posibil, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină determină fetotoxicitate la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARA II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARA II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

#### *Hidroclorotiazidă*

Există date limitate cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în sarcină, în special în primul trimestru. Datele obținute din studiile la animale nu sunt suficiente.

Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Din cauza mecanismului de acțiune farmacologică al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în al doilea și al treilea de sarcină poate afecta circulația fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în tratamentul edemelor din sarcină, hipertensiunii arteriale gestaționale și în preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și al perfuziei placentare, fără să prezinte vreun efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, decât în cazuri rare, când nu se poate administra alt tratament.

#### Alăptarea

##### *Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Karbicombi în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Karbicombi și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, care prezintă siguranță stabilită în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida este eliminată în cantități mici în laptele matern uman. Administrate în doze mari, care determină diureză intensă, tiazidele pot inhiba producerea de lapte. Utilizarea Karbicombi în timpul alăptării nu este recomandată.

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

Nu a fost studiat efectul Karbicombi asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje, trebuie avut în vedere că, în timpul tratamentului cu Karbicombi, pot apărea amețeli și oboseală.

### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Frecvențele de întrerupere ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost similare la pacienții tratați cu asocierea candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă (2,3-3,3%) și la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (2,7-4,3%).

În studiile clinice cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse au fost numai cele raportate individual anterior, pentru administrare în monoterapie de candesartan cilexetil și/sau hidroclorotiazidă.

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse la candesartan cilexetil provenite din studiile clinice și din perioada de după punere pe piață. În urma unei analize centralizate a datelor obținute de studiile clinice efectuate la pacienții hipertensivi, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza incidenței evenimentelor adverse apărute în cazul administrării acestuia, incidența fiind cu cel puțin 1% mai mare comparativ cu cea observată în cazul administrării placebo:

Reacțiile adverse se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )



- Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10000$ )
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Durere la nivelul spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Disfuncție renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse observate în cazul monoterapiei cu hidroclorotiazidă la doze uzuale de 25 mg sau mai mari.

Organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) <sup>1</sup>
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Leucopenie, neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, deprimare a măduvei osoase, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperglicemie, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic (inclusiv hiponatremie și hipokaliemie)
Tulburări psihice	Rare	Tulburări ale somnului, depresie, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Confuzie, vertij
	Rare	Parestezii
Tulburări oculare	Rare	Vedere încețoșată tranzitorie

	Cu frecvență necunoscută	Miopie acută, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
Tulburări cardiace	Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială posturală
	Rare	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Detresă respiratorie (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
	Foarte rare	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, iritație gastrică, diaree, constipație
	Rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Rare	Icter (icter colestatic intrahepatic)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, reacții de fotosensibilitate
	Rare	Necroliză toxică epidermică
	Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos sistemic, lupus cutanat eritematos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Glucozurie
	Rare	Disfuncție renală și nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
	Rare	Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a colesterolemiei și trigliceridemie
	Rare	Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale ureei și creatininei

<sup>1</sup>Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

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

Principalele efecte ale supradozajului cu hidroclorotiazidă sunt pierderea acută a lichidelor și electroliților. Au fost raportate simptome și semne clinice cum sunt amețeli, hipotensiune arterială, sete, tahicardie, aritmii ventriculare, sedare/alterare a conștienței și spasme musculare.

### Abordare terapeutică

Nu există date specifice privind tratamentul supradozajului cu Karbicombi. Totuși, în caz de supradozaj, se recomandă următoarele măsuri terapeutice.

Când este indicată, pot fi luate în considerare inducerea vărsăturilor sau lavajul gastric. În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și monitorizarea semnelor vitale. Pacientul trebuie poziționat în clinostatism, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie crescută volemia prin administrarea de perfuzii, de exemplu, soluție salină izotonă. Trebuie verificate echilibrul electrolitic și echilibrul acido-bazic și, dacă este necesar, trebuie corectate. Dacă aceste măsuri terapeutice nu sunt suficiente, se pot administra medicamente simpatomimetice.

Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă. Nu se cunoaște proporția de hidroclorotiazidă care poate fi eliminată prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente active asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II și diuretice, codul ATC: C09DA06.

#### Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este implicată în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, este implicată în patogeneza remodelării organelor țintă. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea sintezei de aldosteron, reglarea echilibrului hidro-electrolitic și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Efecte farmacodinamice

Candesartanul cilexetil este un promedicament, adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în metabolitul său activ farmacologic, candesartan, prin hidroliza esterului, în timpul absorbției de la nivelul tractului gastro-intestinal. Candesartanul este un antagonist al receptorului angiotensinei II, selectiv pentru receptorii AT<sub>1</sub>, de care se leagă puternic și disociază lent. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartanul nu influențează enzima de conversie a angiotensinei (ECA) sau alte sisteme enzimatiche asociate uzual cu utilizarea inhibitorilor ECA. Deoarece nu există niciun efect asupra degradării kininelor sau asupra metabolizării altor substanțe, cum este substanța P, antagoniștii receptorilor angiotensinei II sunt mai puțin asociați cu apariția tusei uscate. În studiile clinice controlate care au comparat candesartanul și inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții tratați cu candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă de și nu inhibă alți receptori hormonal sau canale ionice cunoscute a avea rol important pentru reglarea activității cardiovasculare. Blocarea receptorilor

angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) determină într-o manieră dependentă de doză creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche de renină, angiotensină I și angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Efectele administrării candesartanului cilexetil în doze de 8-16 mg (doză medie de 12 mg) zilnic, o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate în studiul clinic SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), care a inclus 4937 pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată (cu vârsta între 70 și 89 de ani; 80% dintre pacienți având vârsta de 80 ani sau peste), care au fost monitorizați, în medie, timp de 3,7 ani. Pacienților li s-a administrat candesartan cilexetil sau placebo, concomitent cu alte tratamente antihipertensive, utilizate în funcție de necesități. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul de tratament cu candesartan cilexetil și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, evenimentele cardio-vasculare majore (mortalitate de cauză cardio-vasculară, accidente vasculare cerebrale non-letale și infarct miocardic non-letal). În grupul de tratament cu candesartan cilexetil au fost raportate 26,7 evenimente per 1000 pacienți-ani, comparativ cu 30 de evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, ÎI 95%: 0,75 până la 1,06, p=0,19).

Hidroclorotiazida inhibă reabsorbția activă de sodiu, în principal la nivelul tubilor renali distali și determină excreție de sodiu, clor și apă. Excreția renală de potasiu și magneziu este dependentă de doză, iar reabsorbția calciului crește. Hidroclorotiazida scade volumul plasmatic și cantitatea de lichide extracelulare și reduce travaliul cardiac și tensiunea arterială. În cazul tratamentului pe termen lung, scăderea rezistenței periferice contribuie la scăderea tensiunii arteriale.

Studiile clinice vaste au arătat că tratamentul pe termen lung cu hidroclorotiazidă reduce riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

#### Cancer cutanat de tip non-melanom

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

Candesartanul și hidroclorotiazida prezintă efecte antihipertensive aditive.

La pacienții hipertensivi, Karbicombi determină reduceri dependente de doză și de lungă durată ale tensiunii arteriale, fără să determine creșterea frecvenței cardiace. Nu sunt semne de hipotensiune arterială gravă sau excesivă după administrarea primei doze sau efect de rebound după întreruperea tratamentului. După administrarea unei doze unice de Karbicombi, debutul efectului antihipertensiv apare, în general, după 2 ore. În cazul continuării tratamentului, efectul de reducere al tensiunii arteriale se obține în patru săptămâni și este susținut în timpul tratamentului pe termen lung. Administrarea Karbicombi o dată pe zi asigură o reducere eficientă și lină a tensiunii arteriale pentru o perioadă de 24 ore, cu diferențe minime între efectul minim și maxim în timpul intervalului dintre două administrări. Într-un studiu dublu-orb randomizat, asocieră candesartan/hidroclorotiazidă 16 mg/12,5 mg, administrată o dată pe zi, a scăzut tensiunea arterială și a determinat controlul tensiunii arteriale la mai mulți pacienți comparativ cu utilizarea combinației losartan/hidroclorotiazidă 50 mg/12,5 mg administrată o dată pe zi. În studiile dublu-orb, randomizate, incidența reacțiilor

adverse, în special tusea, a fost mai scăzută în cazul tratamentului cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă comparativ cu utilizarea asocierii inhibitori ECA și hidroclorotiazidă.

În două studii clinice (randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu grupuri paralele de pacienți) care au inclus 275 și, respectiv 1524 pacienți distribuiți randomizat, administrarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doze de 32 mg/12,5 mg și 32 mg/25 mg a determinat scăderi ale tensiunii arteriale de 22/15 mmHg și, respectiv 21/14 mmHg și a fost semnificativ mai eficace comparativ cu monoterapia cu componentele respective.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele de pacienți, care a inclus 1975 pacienți distribuiți randomizat, cu tensiune arterială insuficient controlată cu candesartan cilexetil 32 mg administrat o dată pe zi, asocierea a 12,5 mg sau 25 mg hidroclorotiazidă a determinat reduceri adiționale ale tensiunii arteriale. Administrarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/25 mg s-a dovedit semnificativ mai eficace comparativ cu utilizarea combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă în doză de 32 mg/12,5 mg, iar reducerea totală a tensiunii arteriale a fost de 16/10 mmHg și, respectiv 13/9 mmHg.

Candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă prezintă o eficacitate similară la toți pacienții, indiferent de vârstă și sex.

Până în prezent, nu există date asupra utilizării candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cu boală renală/nefropatie, reducere a funcției ventriculare stângi /insuficiență cardiacă congestivă și status post infarct de miocard.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă nu determină un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii fiecărei substanțe active.

### Absorbție și distribuție

#### *Candesartan cilexetil*

După administrarea orală, candesartan cilexetilul este transformat în substanța activă, candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil este de aproximativ 40%. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor care conțin candesartan cilexetil comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Ca urmare, biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor care conțin candesartan cilexetil este de 14%. Concentrația maximă plasmatică ( $C_{max}$ ) este atinsă în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatiche de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul dozelor terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex, în ceea ce privește profilul farmacocinetic al candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp a candesartanului (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul concomitent de alimente.

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

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida este absorbită rapid din tractul gastrointestinal, având o biodisponibilitate absolută de aproximativ 70%. Ingestia concomitentă de alimente crește absorbția cu aproximativ 15%. Biodisponibilitatea poate scădea la pacienții cu insuficiență cardiacă și edeme pronunțate. Legarea de proteinele plasmatiche a hidroclorotiazidei este de aproximativ 60%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,8 l/kg.

### Metabolizare și eliminare

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartanul este eliminat, în principal, sub formă nemetabolizată în urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu au indicat prezența unui efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu se așteaptă interacțiuni *in vivo* cu medicamente a căror metabolizare depinde de izoenzimele sistemului citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2}$ ) este de aproximativ 9 ore. În cazul administrării de doze repetate, nu s-a observat acumulare. Timpul de înjumătățire plasmatică al candesartanului rămâne nemodificat (aproximativ 9 ore) după administrarea de candesartan cilexetil în asociere cu hidroclorotiazidă. Comparativ cu administrarea componentelor în monoterapie, după administrarea de doze repetate ale combinației candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, nu se produce acumulare de candesartan.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală de candesartan are loc prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat cu  $^{14}C$ , aproximativ 26% din doză a fost excretată în urină ca substanță nemodificată, 7% sub formă de metabolit inactiv, iar aproximativ 56% din doză a fost recuperată din materiile fecale ca substanță nemodificată și 10% ca metabolit inactiv.

#### *Hidroclorotiazidă*

Hidroclorotiazida nu este metabolizată și este excretată aproape integral sub formă nemodificată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare  $T_{1/2}$  al hidroclorotiazidei este de aproximativ 8 ore. Aproximativ 70% din doza orală este eliminată în urină într-o perioadă de 48 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei nu se modifică

(aproximativ 8 ore) după administrarea în asociere cu candesartan cilexetil. După administrarea combinației în doze repetate, comparativ cu monoterapia, nu se observă acumularea hidroclorotiazidei.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Candesartan cilexetil*

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)  $C_{max}$  și ASC ale candesartanului cresc cu aproximativ 50% și, respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, evoluția valorilor tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse după administrarea unei doze de Karbicombi sunt similare la pacienții tineri și vârstnici (vezi și pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată,  $C_{max}$  și ASC ale candesartanului cresc în timpul administrării de doze repetate cu aproximativ 50% și, respectiv 70%, dar  $T_{1/2}$  nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC a candesartanului la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu afecțiuni renale severe.

În două studii clinice care au inclus pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a ASC a candesartanului de aproximativ 20% într-unul dintre studii, respectiv de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există date clinice privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Hidroclorotiazidă*

La pacienții cu insuficiență renală,  $T_{1/2}$  prin eliminare al hidroclorotiazidei este prelungit.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu s-au înregistrat noi dovezi calitative de toxicitate în cazul combinației, comparativ cu cele observate în cazul fiecărei componente. În studiile preclinice de siguranță, administrarea candesartanului în doze mari a determinat efecte la nivelul rinichilor și asupra parametrilor eritrocitari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a determinat scăderea valorilor parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Candesartanul a determinat efecte la nivelul rinichilor (cum sunt nefrită interstițială, dilatare și bazofilie a tubulilor, creștere a uremiei și creatininemiei), modificări care pot fi consecința efectului hipotensiv care determină afectarea perfuziei la nivel renal. Adăugarea hidroclorotiazidei potențează nefrotoxicitatea candesartanului. În plus, candesartanul a determinat hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului și prezintă semnificație clinică redusă.

În cazul administrării de candesartan în stadiile tardive ale gestației a fost observată fetotoxicitate. Adăugarea de hidroclorotiazidă nu a influențat semnificativ rezultatul studiilor asupra dezvoltării fetale la șobolani, șoareci sau iepuri (vezi pct. 4.6).

La concentrații/doze foarte mari, candesartanul și hidroclorotiazida prezintă acțiune genotoxică. Datele testelor de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* arată că este puțin probabil ca în utilizarea clinică hidroclorotiazida și candesartanul să determine efecte mutagene sau clastogene.

Nu a fost evidențiate efecte carcinogene la niciuna dintre componente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Karbi Kombi 8 mg/12,5 mg

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Carmeloză calcică  
Macrogol 8000

#### Karbi Kombi 16 mg/12,5 mg

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Carmeloză calcică  
Macrogol 8000  
Oxid roșu de fer (E172)

#### Karbi Kombi 32 mg/12,5 mg

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Carmeloză calcică  
Macrogol 8000  
Oxid galben de fer (E172)

#### Karbi Kombi 32 mg/25 mg

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Carmeloză calcică  
Macrogol 8000  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

*Comprimat în blistere din PVC-PVDC/Al*

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

*Comprimat în blistere din OPA-Al-PVC/Al*

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.



## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii (blister din PVC-PVDC/Al) care conțin: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimate.  
Cutii (blister din OPA-Al-PVC/Al) care conțin: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11043/2018/01-18

11044/2018/01-18

11045/2018/01-18

11046/2018/01-18

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022