

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Atacand Plus® 8/12,5 mg Δισκία**

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Ένα δισκίο Atacand Plus περιέχει 8 mg candesartan cilexetil και 12,5 mg hydrochlorothiazide

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Τα δισκία Atacand Plus 8 mg/12,5 mg είναι λευκά, οβάλ, αμφίκυρτα με χαραγή και στις δύο πλευρές και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία A/CK.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση, στην οποία η μονοθεραπεία με candesartan cilexetil ή hydrochlorothiazide δεν είναι επαρκής.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Atacand Plus είναι 8mg/12,5mg μια φορά την ημέρα.

Εφόσον κριθεί κλινικά ενδεδειγμένο, μπορεί να εξεταστεί η άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία σε Atacand Plus.

Το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συνήθως επιτυγχάνεται σε διάστημα 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

##### Τρόπος χορήγησης

Το Atacand Plus πρέπει να λαμβάνεται μια φορά ημερησίως άσχετα από τη λήψη ή όχι τροφής.

##### Χορήγηση στους ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης της θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### Χορήγηση σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδοαγγειακού όγκου συνιστάται η ρύθμιση της δόσης του candesartan cilexetil (δόση των 4 mg για την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς).

##### Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σ' αυτή την ομάδα πληθυσμού τα διουρητικά της αγκύλης προτιμώνται έναντι των θειαζιδών.

Συνιστάται η ρύθμιση της δόσης του candesartan cilexetil σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA πριν από την έναρξη της θεραπείας με Atacand Plus (η συνιστώμενη δόση έναρξης του candesartan cilexetil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι 4 mg. Το Atacand Plus δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με

σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).

#### ***Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια***

Συνιστάται η ρύθμιση της δόσης του candesartan cilexetil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πριν από την έναρξη της θεραπείας με Atacand Plus (η συνιστώμενη δόση έναρξης του candesartan cilexetil σε αυτούς τους ασθενείς είναι 2 mg).

Το Atacand Plus δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και/ή χολόσταση.

#### ***Χορήγηση σε παιδιά***

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Atacand Plus σε παιδιά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε παράγωγα σουλφοναμιδών. Η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης.

Κύηση και γαλουχία (βλ. λήμμα 4.6 Κύηση και Γαλουχία).

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA)

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και/ή χολόσταση

Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία και υπερασβεστιαίμια

Ουρική αρθρίτις

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### ***Νεφρική ανεπάρκεια/Μεταμόσχευση νεφρού***

Σ' αυτή την ομάδα πληθυσμού τα διουρητικά της αγκύλης προτιμούνται έναντι των θειαζιδών. Όταν χρησιμοποιείται Atacand Plus σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Atacand Plus σε ασθενείς που πρόσφατα υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### ***Στένωση της νεφρικής αρτηρίας***

Φάρμακα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, π.χ. οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA), μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας επί μονήρους νεφρού. Παρόμοια δράση αναμένεται και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

#### ***Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου***

Σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, όπως αναφέρεται και για άλλους παράγοντες οι οποίοι δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Γι' αυτό μέχρι να αποκατασταθεί αυτή η διαταραχή δε συνιστάται η χορήγηση του Atacand Plus.

#### ***Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις***

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξαιτίας του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πολύ σπάνια η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να δικαιολογεί τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

#### ***Ηπατική ανεπάρκεια***

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή επιδεινούμενη ηπατική νόσο, καθώς ελάχιστες μεταβολές των υγρών και του ισοζυγίου των

ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Atacand Plus σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

#### **Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας (αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια)**

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε πάσχοντες από αιμοδυναμικά σχετιζόμενη στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### **Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός**

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης. Γι' αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση του Atacand Plus σ' αυτούς τους ασθενείς.

#### **Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών**

Όπως σε κάθε ασθενή που λαμβάνει αγωγή με διουρητικά, πρέπει να ελέγχονται περιοδικά τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπομαγνησισαμία και υποχλωραιμική αλκάλωση).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα ή ελαφρά αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό.

Έντονη υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια δοκιμασιών για τη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων.

Η υδροχλωροθειαζίδη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της απέκκρισης του καλίου στα ούρα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία. Αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης φαίνεται να είναι λιγότερο εμφανής όταν συνδυάζεται με candesartan cilexetil. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς υπό έντονη διούρηση, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος λήψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH).

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε από τη χορήγηση άλλων φαρμάκων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση Atacand Plus με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα μαγειρικού άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου στον ορό.

Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί με το Atacand Plus, η αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία, ειδικά επί παρουσίας καρδιακής και/ή νεφρικής ανεπάρκειας.

Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαμία.

#### **Μεταβολική και ενδοκρινολογική δράση**

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανόμενης της ινσουλίνης. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια αγωγής με θειαζίδη. Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετιστεί με την αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά, ωστόσο στα 12,5 mg που περιέχονται στη δόση του Atacand Plus έχουν αναφερθεί μηδαμινές ή καθόλου επιδράσεις. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος

στον ορό και μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με προδιάθεση.

#### **Γενικά**

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο συμπεριλαμβανόμενης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα αυτό έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα παρόμοιας δράσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Όπως και με κάθε άλλον αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη, αλλά αυτό το ενδεχόμενο είναι πιθανότερο σε ασθενείς που έχουν τέτοιο ιστορικό.

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λακτόζη, ως έκδοχο, και οι ασθενείς με τις σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στην γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### **4. 5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικής σημασίας αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα για το candesartan cilexetil. Σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με τις εξής ουσίες: υδροχλωροθειαζίδη, βαρφαρίνη, διγοξίνη, από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη/ λεβονοργεστρέλη), γλιβενκλαμίδη και νιφεδιπίνη.

Η βιοδιαθεσιμότητα του candesartan δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Η αντιυπερτασική δράση του Atacand Plus μπορεί να ενισχυθεί από άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Η εξάντληση των αποθεμάτων καλίου που οφείλεται στη δράση της υδροχλωροθειαζίδης αναμένεται ότι μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φάρμακα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος).

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η ταυτόχρονη χορήγηση του Atacand Plus με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα μαγειρικού άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

Τα διουρητικά που προκαλούν υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία προδιαθέτουν σε μια ενδεχόμενη καρδιοτοξική δράση των γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας και των αντιαρρυθμικών. Όταν το Atacand Plus συγχρηγείται με τέτοια φάρμακα, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στο πλάσμα.

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του MEA ή υδροχλωροθειαζίδη. Παρόμοια δράση μπορεί να παρατηρηθεί και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και για το λόγο αυτό κατά τη χορήγηση συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των

επιπέδων του λιθίου στο πλάσμα.

Όταν ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πχ: εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3g/ ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να συμβεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται αρκετά και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά, στη συνέχεια.

Η διουρητική, νατριουρική και αντιυπερτασική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάζεται από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από τη κολεστιπόλη ή τη χολεστυραμίνη. Η δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη) μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδα.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λόγω μείωσης της απέκκρισής του. Αν χρειάζεται να δοθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνης D, πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και να προσαρμόζεται η δοσολογία ανάλογα.

Η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη) μπορούν να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των διουρητικών τύπου θειαζίδης μειώνοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και το ρυθμό κένωσης του στομάχου.

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών φαρμάκων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν την μυελοκατασταλτική τους δράση.

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση στεροειδών ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH).

Ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί με τη ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, βαρβιτουρικών ή αναισθητικών.

Η αγωγή με ένα θειαζιδικό διουρητικό μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την απάντηση των αρτηριών στις κατεχολαμίνες (π.χ. αδρεναλίνη) αλλά όχι αρκετά ώστε να αποκλεισθεί ένα ενδεχόμενο υπερτασικό αποτέλεσμα.

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.

Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και τροφής.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του Atacand Plus σε εγκύους. Τα στοιχεία αυτά δεν είναι επαρκή, ώστε να συναχθούν συμπεράσματα σχετικά με πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο, από τη χορήγησή του κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στον άνθρωπο, η εμβρυϊκή νεφρική αιμάτωση, η οποία εξαρτάται από την ανάπτυξη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, αρχίζει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Έτσι ο κίνδυνος για το έμβρυο αυξάνεται όταν το Atacand Plus χορηγείται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τα φάρμακα που δρουν απευθείας στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όταν χορηγηθούν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο έμβρυο ή το νεογνό (υπόταση, διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, ολιγουρία και/ή ανουρία, ολιγοϋδραμνιο, υποπλασία του κρανίου, καθυστέρηση της ενδομητρικής ανάπτυξης) και θάνατο. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά υποπλασίας των πνευμόνων, ανωμαλιών του προσώπου και συσπαστικότητας των άκρων.

Μελέτες σε πειραματόζωα με candesartan cilexetil έδειξαν βλάβη στους νεφρούς νεογνών και εμβρύων σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός σχετίζεται με την φαρμακολογική δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει τον όγκο του πλάσματος καθώς και την ροή του αίματος από τη μήτρα στον πλακούντα. Μπορεί επίσης να προκαλέσει θρομβοκυτοπενία στα νεογνά.

Σύμφωνα με τα παραπάνω το Atacand Plus αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Αν διαπιστωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Atacand Plus (βλ. λήμμα 4.3 Αντενδείξεις).

### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το candesartan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, το candesartan απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων κατά την περίοδο του θηλασμού. Η υδροχλωροθειαζίδη περνά στο μητρικό γάλα. Εξ' αιτίας της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, το Atacand Plus αντενδείκνυται κατά την περίοδο του θηλασμού (βλ. λήμμα 4.3 Αντενδείξεις).

## 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση του Atacand Plus στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί, αλλά σύμφωνα με τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες το Atacand Plus είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα αυτή. Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά αίσθημα ζάλης ή κόπωσης.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Οι περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας εξ' αιτίας ανεπιθυμητών ενεργειών με το candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη (3,3%) ήταν ανάλογες με αυτές του placebo (2,7%).

Κατά την ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν με το candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide οι ακόλουθες συνήθεις (>1/100) ανεπιθύμητες ενέργειες,

βάσει συχνότητας εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τουλάχιστον 1% μεγαλύτερης από την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρείται με το εικονικό φάρμακο.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*  
Ζάλη/ίλιγγος

#### **Candesartan cilexetil**

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος πολύ σπάνια (<1/10.000) αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*  
Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:*  
Υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*  
Ζάλη, κεφαλαλγία

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*  
Ναυτία

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*  
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατίτιδα

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*  
Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:*  
Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*  
Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, συνήθως σε δόσεις 25mg ή μεγαλύτερες. Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται είναι: συνήθεις (>1/100), ασυνήθεις (>1/1000 και <1/100) και σπάνιες (<1/1000).

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*  
Σπάνιες: Λευκοπενία, ουδετεροπενία/ ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*  
Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:*  
Συνήθεις: Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, διαταραχή στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπονατριαιμίας και της υποκαλιαιμίας)

*Ψυχιατρικές διαταραχές:*  
Σπάνιες: Διαταραχές ύπνου, ανησυχία, κατάθλιψη

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*  
Συνήθεις: Αίσθημα κενού της κεφαλής, ίλιγγος

Σπάνιες: Παισιθυμία

*Οφθαλμικές διαταραχές:*

Σπάνιες: Παροδικό θάμβος όρασης

*Καρδιακές διαταραχές:*

Σπάνιες: Καρδιακές αρρυθμίες

*Αγγειακές διαταραχές:*

Ασυνήθεις: Ορθοστατική υπόταση,

Σπάνιες: Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:*

Σπάνιες: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*

Ασυνήθεις: Απώλεια ή ελάττωση όρεξης, γαστρικός ερεθισμός, διάρροια, δυσκοιλιότητα

Σπάνιες: Παγκρεατίτιδα

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Σπάνιες: Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Ασυνήθεις: Εξάνθημα, κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Σπάνιες: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις τύπου ερυθματώδους λύκου, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:*

Σπάνιες: Μυϊκός σπασμός

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Συνήθεις: Γλυκοζουρία

Σπάνιες: Νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:*

Συνήθεις: Αδυναμία

Σπάνιες: Πυρετός

*Παρακλινικές εξετάσεις:*

Συνήθεις: Αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες: Αύξηση του BUN και της κρεατινίνης ορού

### **Εργαστηριακά ευρήματα**

Έχουν αναφερθεί σαν ανεπιθύμητες ενέργειες αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό, της γλυκόζης του αίματος και της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης ALAT (SGPT) σε ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα με το candesartan cilexetil/ υδροχλωροθειαζίδης (περίπου 1,1%, 1,0% και 0,9% αντίστοιχα) συγκριτικά με placebo (0,4%, 0,2% και 0% αντίστοιχα). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν candesartan cilexetil/ υδροχλωροθειαζίδη παρατηρήθηκε μικρή μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης και αύξηση της τιμής της ASAT (SGOT) του ορού. Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην κρεατινίνη, την ουρία ή το κάλιο και μειώσεις του νατρίου.

## **4.9 Υπερδοσολογία**



## Συμπτώματα

Με βάση τα φαρμακολογικά δεδομένα η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με candesartan cilexetil πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Σε μεμονωμένα περιστατικά υπερδοσολογίας (με δόση candesartan cilexetil έως 672 mg) η ανάνηψη του ασθενή επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές.

Η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με υδροχλωροθειαζίδη είναι απότομη απώλεια των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν συμπτώματα όπως ζάλη, υπόταση, δίψα, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, καταστολή/διαταραχή της συνείδησης και μυϊκές κράμπες.

## Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκεκριμένες πληροφορίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Atacand Plus. Ωστόσο, συνιστάται η λήψη των κάτωθι μέτρων σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο, πρόκλησης εμέτου/πλύσης στομάχου, όπου ενδείκνυται. Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα πόδια σε υψηλότερο επίπεδο. Επί ανεπαρκούς αποτελέσματος, πρέπει να αυξηθεί ο όγκος του πλάσματος, με την έγχυση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Πρέπει να ελέγχεται και να διορθώνεται, αν απαιτείται, το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και η οξεοβασική ισορροπία. Αν τα προαναφερόμενα μέτρα δεν είναι επαρκή, μπορεί να δοθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα. Το candesartan δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό σε πιο βαθμό απομακρύνεται η υδροχλωροθειαζίδη με αιμοδιύλιση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστής της Αγγειοτασίνης II + διουρητικό, ATC κωδικός C09D A.

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπέρτροφιας και βλάβης των τελικών οργάνων στόχων της υπέρτασης. Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως αγγειοσύσπαση, διέγερση παραγωγής αλδοστερόνης, ρύθμιση της ομοιοστασίας άλατος και ύδατος και διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων τύπου 1 (AT<sub>1</sub>).

Το candesartan cilexetil είναι ένα προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία, candesartan, με υδρόλυση του εστέρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το candesartan είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης II, με ισχυρή σύνδεση και βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση διεγέρτη.

Το candesartan δεν επηρεάζει το MEA (Μετατρεπτικό Ενζυμο της Αγγειοτασίνης) ή άλλο ενζυμικό σύστημα που συνήθως σχετίζεται με τη χρήση των αναστολέων του MEA. Επειδή δεν έχουν καμιά επίδραση στη διάσπαση των κινινών ή στο μεταβολισμό άλλων ουσιών, όπως η ουσία P, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να συσχετισθούν με βήχα. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίθηκε το candesartan cilexetil με αναστολείς του MEA, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν candesartan cilexetil. Το candesartan δεν συνδέεται, ούτε αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων AT<sub>1</sub> έχει σαν αποτέλεσμα δόσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II και μείωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Η επίδραση του candesartan cilexetil σε δόσεις 8-16mg (μέση δόση 12mg) εφάπαξ ημερησίως, στην

νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 4937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70-89 ετών; 21% ηλικίας 80 ετών ή και μεγαλύτερης) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 3,7 έτη (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν candesartan ή εικονικό φάρμακο μαζί με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία, που προστέθηκε όταν ήταν αναγκαίο. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα του candesartan και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα κύρια καταληκτικά σημεία, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα του candesartan cilexetil σε σύγκριση με 30,0 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89%, 95% CI 0,75 έως 1.06, p=0.19).

Η υδροχλωροθειαζίδη εμποδίζει την δραστική επαναπορρόφηση του νατρίου, κυρίως στα άπω νεφρικά σωληνάκια και προάγει την απέκκριση νατρίου, χλωρίου και ύδατος. Η νεφρική απέκκριση του νατρίου και του μαγνησίου αυξάνει κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ το ασβέστιο επαναπορροφάται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον όγκο του πλάσματος και το εξωκυττάριο υγρό και μειώνει την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις συνεισφέροντας στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακρόχρονη αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Το candesartan και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν αθροιστική αντιυπερτασική δράση. Σε υπερτασικούς ασθενείς, το Atacand Plus προκαλεί δραστική και μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, χωρίς αντανταστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ή υπερβολικού βαθμού υπόταση "πρώτης δόσης" ή φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης Atacand Plus, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται ως επί το πλείστον εντός 2 ωρών. Με την συνεχιζόμενη θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης, επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται σ' όλη τη διάρκεια της μακρόχρονης χορήγησης. Το Atacand Plus χορηγούμενο μια φορά ημερησίως εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για διάστημα 24 ωρών, με μικρή διαφορά ελάχιστου και μέγιστου αποτελέσματος μεταξύ των δόσεων. Σε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, το Atacand Plus χορηγούμενο μιά φορά ημερησίως μείωσε την αρτηριακή πίεση σημαντικά περισσότερο και ρύθμισε σημαντικά περισσότερους ασθενείς, απ' ό,τι ένα εγκεκριμένο παρόμοιο προϊόν σταθερού συνδυασμού που περιέχει έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και υδροχλωροθειαζίδη. Σε διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα ο βήχας, ήταν μικρότερη κατά τη διάρκεια αγωγής με Atacand Plus από ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με συνδυασμούς αναστολέων του MEA και υδροχλωροθειαζίδη.

Το candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα σ' όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία και το γένος.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς με νεφρική νόσο/νεφροπάθεια, μειωμένη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας /συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς μετά απο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξαιτίας του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πολύ σπάνια η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να δικαιολογεί τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

#### Candesartan cilexetil

Μετά την από του στόματος χορήγηση το candesartan cilexetil μετατρέπεται στην δραστική ουσία candesartan. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος candesartan cilexetil η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του candesartan είναι περίπου 40%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του candesartan cilexetil υπό μορφή δισκίων συγκριτικά με το πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34% με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Η μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Οι συγκεντρώσεις του candesartan στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική του candesartan που να σχετίζονται με το γένος. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων του candesartan στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Το candesartan συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του candesartan είναι 0,1 l/kg.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 70%. Ταυτόχρονη λήψη τροφής αυξάνει την απορρόφηση περίπου κατά 15%. Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έκδηλο οίδημα.

Η σύνδεση της υδροχλωροθειαζίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,8 l/kg.

### Μεταβολισμός και απέκκριση

#### Candesartan cilexetil

Το candesartan αποβάλλεται αμετάβλητο κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Οι διαθέσιμες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έδειξαν επίδραση στο CYP2C9 και στο CYP3A4. Σύμφωνα με τα in-vitro δεδομένα, δεν αναμένεται να εμφανισθεί in-vitro αλληλεπίδραση με φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός βασίζεται στα ισοένζυμα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) του candesartan είναι περίπου 9 ώρες. Δεν παρατηρείται συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Η ημιπερίοδος ζωής του candesartan cilexetil παραμένει αμετάβλητη (περίπου 9 ώρες) κατά τη συγχορήγηση του με υδροχλωροθειαζίδη. Υπάρχει μια αύξηση της AUC (15 - 18%) και της  $C_{max}$  (23 - 24%) του candesartan όταν συγχορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη. Το γεγονός αυτό στερείται κλινικής σημασίας. Συνιστάται ρύθμιση των επί μέρους συστατικών πριν την αλλαγή της θεραπείας σε Atacand Plus (βλ. λήμμα 4.2). Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση του candesartan μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Η συνολική κάθαρση του candesartan από το πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με τιμή νεφρικής κάθαρσης περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απομάκρυνση του candesartan πραγματοποιείται τόσο με σπειραματική διήθηση, όσο και με ενεργητική σωληναριακή απέκκριση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης candesartan cilexetil ραδιοσημασμένου με  $^{14}C$ , περίπου 26% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα ως candesartan και 7% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη, ενώ περίπου 56% της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα ως candesartan και 10% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται σχεδόν πλήρως ως αμετάβλητο φάρμακο

μέσω της σπειραματικής διήθησης και της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης. Ο τελικός χρόνος ημιζωής( $t_{1/2}$ ) της υδροχλωροθειαζίδης είναι περίπου 8 ώρες. Περίπου το 70% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε 48 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της υδροχλωροθειαζίδης παραμένει αμετάβλητη (περίπου 8 ώρες) κατά τη συγχορήγησή της με candesartan cilexetil. Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση της υδροχλωροθειαζίδης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

#### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

##### Candesartan cilexetil

Στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) τόσο η  $C_{max}$  όσο και η AUC του candesartan είναι αυξημένες περίπου κατά 50% και 80% αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα νεαρής ηλικίας. Ωστόσο, η απόκριση της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, για μία δεδομένη δόση Atacand Plus, είναι παρόμοιες σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. λήμμα 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η  $C_{max}$  και η AUC του candesartan αυξήθηκαν κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων περίπου κατά 50% και 70% αντίστοιχα, αλλά ο τελικός χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) παρέμεινε αμετάβλητος, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ανάλογες αλλαγές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν περίπου 50% και 110% αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής( $t_{1/2}$ ) του candesartan ήταν σχεδόν διπλάσιος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, υπήρξε αύξηση κατά 23% της AUC του candesartan.

##### Υδροχλωροθειαζίδη

Ο τελικός χρόνος ημιζωής( $t_{1/2}$ ) της υδροχλωροθειαζίδης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ποιοτικά νέα τοξικά ευρήματα με το συνδυασμό συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν για κάθε ένα συστατικό. Σε προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια το candesartan αυτό καθαυτό επιδρά σε υψηλές δόσεις στους νεφρούς και στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων στα ποντίκια, στους αρουραίους, στους σκύλους και στους πιθήκους. Το candesartan προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη). Η επίδραση στους νεφρούς (όπως αναγέννηση, διάταση και βασηοφιλία στα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στο πλάσμα), που προκλήθηκαν με το candesartan μπορεί να είναι επακόλουθο της υποτασικής δράσης που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Η προσθήκη της υδροχλωροθειαζίδης ενισχύει την νεφροτοξικότητα του candesartan. Επιπλέον, το candesartan προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι αλλαγές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση του candesartan και είναι μικρής κλινικής σημασίας.

Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε προχωρημένη εγκυμοσύνη με το candesartan. Η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, ποντικούς ή κουνέλια (βλ. λήμμα 4.6 Κύηση και γαλουχία).

Το candesartan και η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζουν γεντοξική δράση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις/δόσεις. Στοιχεία από in vitro και in vivo πειράματα γεντοξικότητας έδειξαν ότι το candesartan και η υδροχλωροθειαζίδη είναι απίθανο να ασκούν κάποια μεταλλαξιογόνο δράση ή να επιδρούν στη μιτωτική διεργασία στις συνθήκες της κλινικής χρήσης. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι κάποιο από τα συστατικά είναι καρκινογόνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**6. 1 Κατάλογος εκδόχων**

Carmellose calcium, hyprolose, lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch, macrogol.

**6. 2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6. 3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6. 4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

**6. 5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Δισκίο 8 mg/12,5 mg: Συσκευασία blister από PVC/PVDC των 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 98, 98x1(μονάδα εφάπαξ δόσης) 100 και 300 δισκίων.

Δισκίο 8 mg/12,5 mg: Φιάλες HDPE των 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες

**6. 6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

**6. 7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

**AstraZeneca A. E.,**  
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,  
151 25 Μαρούσι

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ