

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Canderox HCTZ , 8 mg + 12,5 mg, tabletki  
Canderox HCTZ, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (HCTZ).  
Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (HCTZ).

Substancje pomocnicze:

91,06 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.  
182,12 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Tabletki Canderox HCTZ 8 mg + 12,5 mg są to białe, eliptyczne, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CH** i **08** po tej samej stronie, z nacięciem po obu stronach.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

Tabletki Canderox HCTZ 16 mg + 12,5 mg są to białe, eliptyczne, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CH** i **16** po tej samej stronie, z nacięciem po obu stronach.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Canderox HCTZ wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego krwi u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest w wystarczającym stopniu kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazylu w monoterapii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka dobową produktu leczniczego Canderox HCTZ to jedna tabletką.

Zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych substancji wchodzących w skład produktu leczniczego (kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazylu). Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu leczniczego Canderox HCTZ. Należy dostosować dawkę kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany monoterapii hydrochlorotiazylem na podawanie produktu leczniczego Canderox HCTZ. Produkt leczniczy Canderox HCTZ może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest

wystarczająco kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii lub produktu leczniczego Canderox HCTZ w mniejszych dawkach.

Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

##### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemia)*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu (należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych niż tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała) zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem podawania produktu Canderox HCTZ (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów to 4 mg). Stosowanie produktu Canderox HCTZ jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała) (patrz punkt 4.3).

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem podawania produktu Canderox HCTZ (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg).

Stosowanie produktu Canderox HCTZ jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

#### Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Canderox HCTZ może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Brak klinicznie znaczących interakcji pomiędzy hydrochlorotiazydem a jedzeniem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na pochodne sulfonamidu. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała).
- Ciężka niewydolność wątroby i (lub) cholestaza.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Dna moczanowa.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Zaburzenia czynności nerek i (lub) przeszczep nerki*

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych niż tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych. Jeśli produkt leczniczy Canderox HCTZ stosowany jest w tej grupie pacjentów, wskazana jest regularna kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego. Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

#### *Zwężenie tętnicy nerkowej*

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, produkty wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

#### *Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu wystąpić może objawowe niedociśnienie krwi, co opisywano w przypadku innych produktów działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Canderox HCTZ nie jest zalecane do momentu poprawy stanu pacjenta.

#### *Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne*

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych wystąpić może niedociśnienie tętnicze krwi spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze krwi może być ciężkie i wymagać podania dożylnie płynów i (lub) produktów zwiększających ciśnienie tętnicze krwi.

#### *Niewydolność wątroby*

Tiazydowe produkty lecznicze moczopędne powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą niewydolnością wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory)*

Podobnie jak w przypadku innych produktów rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### *Hiperaldosteronizm pierwotny*

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na produkty przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ w tej grupie pacjentów.

#### *Zaburzenia elektrolitowe*

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazydowe produkty lecznicze moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia i zasadowica hipochloremiczna).

Tiazydowe produkty lecznicze moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym, nieznacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu z moczem w sposób zależny od dawki, co może skutkować wystąpieniem hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazylu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nagłym zwiększeniem diurezy, z niedostatecznym doustnym przyjmowaniem elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, szczególnie jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Canderox HCTZ z produktami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi produktami zwiększających stężenie potasu (np. heparyna sodowa) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane. Wykazano, że tiazydowe produkty lecznicze moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

#### *Wpływ na metabolizm i układ dokrewny*

Leczenie tiazydowym produktem leczniczym moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania produktów tiazydowych może ujawnić się utajona cukrzyca. Stosowaniu tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych towarzyszyło zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawki zawartej w produkcie leczniczym Canderox HCTZ obserwowano jedynie minimalny wpływ. Tiazydowe produkty lecznicze moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i u pacjentów wrażliwych mogą wywołać dnę moczanową.

#### *Nadwrażliwość na światło*

Podczas stosowania tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych obserwowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi nadwrażliwość na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania produktu moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

#### *Ogólne*

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami wpływającymi na ten układ, w tym antagonistami receptora angiotensyny II, może spowodować nagłe niedociśnienie tętnicze krwi, azotemię, skąpomocz lub rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, jednakże wystąpienie reakcji nadwrażliwości jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie. Podczas stosowania tiazydowych produktów leczniczych moczopędnych opisywano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Canderox HCTZ może być nasilone przez inne produkty przeciwnadciśnieniowe.

Produkt leczniczy Canderox HCTZ zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania farmakokinetyczne dotyczyły warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradiolu z lewonorgestrellem), glibenklamidu i nifedypiny. W badaniu tym nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd może się nasilać podczas stosowania innych produktów powodujących zmniejszenie stężenia potasu i hipokaliemię (np. innych produktów moczopędnych powodujących zmniejszenie stężenia potasu, produktów przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny benzylowej, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Canderox HCTZ z produktami leczniczymi moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi produktami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna sodowa) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem produktów moczopędnych sprzyjają potencjalnie kardi toksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i produktów przeciwartmicycznych. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Canderox HCTZ stosowany jest z takimi produktami oraz z następującymi produktami, mogącymi powodować wystąpienie *torsades des pointes*:

- produkty przeciwartmicyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- produkty przeciwartmicyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre produkty przeciwpyszotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazidu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Podobny skutek był obserwowany podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazidu z litem. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się dokładną kontrolę stężenia litu w surowicy.

Jeśli antagoniści receptora angiotensyny II są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi produktami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (w dawce >3 g na dobę) i nioselektywnie działającymi niesteroidowymi produktami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia skojarzonego należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia

skojarzonego i okresowo później. NLPZ osłabiają działanie moczopędne, zwiększające wydalanie sodu i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilić działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny).

Tiazydowe produkty moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

Tiazydowe produkty moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Produkty przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych produktów moczopędnych przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i spowolnienie opróżniania żołądka.

Tiazydowe produkty moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Tiazydowe produkty moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Jednoczesne spożycie alkoholu, zastosowanie barbituranów lub produktów znieczulających może nasilać niedociśnienie ortostatyczne krwi.

Leczenie tiazydowymi produktami leczniczymi moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w stopniu, który wykluczałby ich działanie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i zaburzeń o typie dny moczanowej.

Jednoczesne stosowanie baklofenu, amifostyny, trójpierścieniowych produktów przeciwdepresyjnych lub produktów neuroleptycznych może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może powodować niedociśnienie tętnicze krwi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

*Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):*

Nie zaleca się stosowania AIIRA w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć

niewielkiego zwiększenia ryzyka. Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze krwi, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3.

Jeśli narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały produkt z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, powinny być poddane ścisłej obserwacji, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego krwi, patrz także punkty 4.3 i 4.4.

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazylu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu wiadomo, iż stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka takie działania, jak żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w leczeniu obrzęków i nadciśnienia u kobiet w ciąży lub w stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i przepływu łożyskowego, bez korzystnego działania leczniczego.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu nadciśnienia samoistnego krwi u kobiet w ciąży oprócz rzadkich przypadków, w których nie może być zastosowane inne leczenie.

#### Karmienie piersią

##### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):*

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Canderox HCTZ, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

#### *Hydrochlorotiazyl:*

Hydrochlorotiazyl przenika w niewielkiej ilości do mleka kobiecego. Tiazydowe produkty lecznicze moczopędne stosowane w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ w czasie karmienia piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Canderox HCTZ.

## **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu obserwowane działania niepożądane były łagodne i przemijające. Odsetek pacjentów, którzy musieli

przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem (2,3 - 3,3%) i w grupie placebo (2,7 – 4,3%).

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu, działania niepożądane były takie, jakie obserwowano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazylu.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane na podstawie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem krwi, działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane na podstawie częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu oddechowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy ból głowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii hydrochlorotiazylem, stosowanym zazwyczaj w dawce 25 mg lub większej.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego,



			niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)		
Zaburzenia psychiczne			zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego		parestezje
Zaburzenia oka			przemijające niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyńiowe		niedociśnienie ortostatyczne	martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			niewydolność oddechowa (w tym zapalenie i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit		jadłowstręt, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcia	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			żółtaczką (z cholestazą wewnątrzwątrobową)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie tocznia rumieniowatego, uczynnienie tocznia rumieniowatego skórniego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	glukozaemia		zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie		gorączka
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów		zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy

## 4.9 Przedawkowanie

### *Objawy*

Na podstawie danych farmakologicznych można przypuszczać, że główne objawy przedawkowania kandesartanu cyleksetylu to objawowe niedociśnienie tętnicze krwi i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest szybki ubytek płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować takie objawy, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze krwi, pragnienie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, nadmierne uspokojenie i (lub) zaburzenia świadomości oraz skurcze mięśni.

### *Postępowanie po przedawkowaniu*

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Canderox HCTZ. Jednakże w przypadku przedawkowania zaleca się poniższe postępowanie.

Jeśli wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze krwi, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Należy oznaczyć i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać produkty sympatykomimetyczne. Kandesartanu nie można usunąć poprzez hemodializę. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd usuwany jest za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne  
Kod ATC: C09DA06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego krwi oraz innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT<sub>1</sub>).

Kandesartan cyleksetylu jest pro-lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym

wybiórczo na receptory AT<sub>1</sub>, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia.

Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny lub innych układów enzymatycznych związanych zazwyczaj ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponieważ antagoniści receptora angiotensyny II nie wywierają wpływu na rozkład kinin lub na metabolizm innych substancji, takich jak substancja P, mało prawdopodobne jest występowanie kaszlu podczas stosowania produktów z tej grupy. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu i inhibitory ACE wykazano, że częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych, ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory AT<sub>1</sub> powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce od 8 do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi według potrzeb. Ciśnienie tętnicze krwi zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan i ze 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar nie zakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, a w grupie kontrolnej 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, p=0,19).

Hydrochlorotiazyd hamuje czynne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w kanalikach dalszych nerek, oraz zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast zmniejsza się wchłanianie zwrotne wapnia. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu zewnątrzkomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze krwi. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Szerokie badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi produkt Canderox HCTZ powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi bez odruchowego zwiększenia częstości pracy serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Canderox HCTZ, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje na ogół w ciągu 2 godzin. Podczas ciągłego stosowania, pełne obniżenie ciśnienia krwi uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Produkt Canderox HCTZ podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednostajne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem produktu między kolejnymi dawkami.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą produkt Canderox HCTZ 16 mg + 12,5 mg podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze krwi i zapewniał kontrolę ciśnienia krwi u znacząco większej liczby pacjentów niż produkt złożony zawierający losartan/hydrochlorotiazyd 50 mg + 12,5 mg przyjmowany raz na dobę. W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza

podczas stosowania produktu Canderox HCTZ w porównaniu z produktami złożonymi zawierającymi inhibitory ACE z hydrochlorotiazylem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, kontrolowanych placebo, prowadzonych równolegle badaniach z podwójnie ślepą próbą) przeprowadzonych z udziałem odpowiednio 275 i 1524 losowo dobranych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu w dawkach 32 mg + 12,5 mg i 32 mg + 25 mg skutkowało obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi o odpowiednio 22/15 mmHg i 21/14 mmHg i wykazało znacząco większą skuteczność niż poszczególne substancje składowe stosowane pojedynczo.

W randomizowanym, równoległym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym wśród 1975 losowo dobranych pacjentów niewystarczająco monitorowanych przez stosowanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg skutkowało wzmocnionym obniżeniem ciśnienia krwi. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu w dawce 32 mg + 25 mg wykazało znacząco większą skuteczność niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg + 12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem jest podobna niezależnie od wieku i płci pacjenta.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu + hydrochlorotiazylu u pacjentów z chorobą nerek i (lub) nefropatią, zmniejszoną wydolnością lewej komory i (lub) zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnych produktów leczniczych.

### Wchłanianie i dystrybucja

#### *Kandesartan cyleksetylu*

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do substancji czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Średnie maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) osiągane jest po 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie wpływa znacząco na wielkość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

#### *Hydrochlorotiazyl*

Hydrochlorotiazyl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego całkowita biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%.

Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami.

Wiązanie hydrochlorotiazylu z białkami wynosi około 60%. Rzeczywista objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg.

### Metabolizm i eliminacja

#### *Kandesartan cyleksetylu*

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i z żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (przez izoenzym CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji w badaniu *in vivo* z produktami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Schyłkowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Produkt nie kumuluje się po wielokrotnym dawkowaniu. Okres półtrwania kandesartanu (około 9 godzin) pozostaje niezmienione po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek w monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie nerkowe kandesartanu zachodzi zarówno na drodze przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  około 26% dawki wydalane jest w moczu w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, podczas gdy w kale około 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

#### *Hydrochlorotiazyl*

Hydrochlorotiazyl nie jest metabolizowany i jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) hydrochlorotiazylu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydalane jest z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazylu pozostaje niezmieniony (około 8 godzin) po jednoczesnym podaniu hydrochlorotiazylu i kandesartanu cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazylu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z hydrochlorotiazylem stosowanym w monoterapii.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

##### *Kandesartan cyleksetylu*

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), wartości  $C_{\max}$  i AUC kandesartanu zwiększają się o około 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu dawki produktu Canderox HCTZ są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek, wartości  $C_{\max}$  i AUC kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70% ale okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) nie ulegał zmianie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zmiany  $C_{\max}$  i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Schyłkowy okres półtrwania kandesartanu wydłużał się prawie dwukrotnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów poddawanych hemodializie farmakokinetyka kandesartanu była podobna do tej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększało się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### *Hydrochlorotiazyl*

Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) hydrochlorotiazylu wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie stwierdzono nowych, pod względem jakościowym, działań toksycznych produktu złożonego, różniących się od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek

czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. zwyrodnienie, poszerzenie i obecność wałeczków zasadochłonnych kanalikach nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, prowadzącego do zmian przepływu krwi przez nerki. Dołączenie hydrochlorotiazydu zwiększa działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znacznie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano toksyczne działanie kandesartanu na płód w późnym okresie ciąży. Dodanie hydrochlorotiazydu nie wpływało znacząco na wynik badań dotyczących wpływu na rozwój płodu u szczurów, myszy i królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne przy bardzo dużych stężeniach i (lub) dawkach.

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych. W przypadku obu składników nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dokuzynian  
sodu laurylosiarczan  
karmeloza wapniowa  
skrobia żelowana kukurydziana  
hydroksypropyloceluloza  
laktoza jednowodna  
magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek)  
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medicplast Polska Sp. z o.o.  
Ul. Wólczyńska 232  
01-919 Warszawa

**8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**