

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan HCT Tiefenbacher, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan HCT Tiefenbacher, 16 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan HCT Tiefenbacher, 8 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Candesartan HCT Tiefenbacher, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 25 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Candesartan HCT Tiefenbacher, 8 mg + 12,5 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne, dwuwypukłe (ok. 9,5 x 4,5 mm) tabletki, z nacięciem po jednej stronie.

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

Candesartan HCT Tiefenbacher, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

Brzoskwiniowe, owalne, dwuwypukłe (ok. 9,5 x 4,5 mm) tabletki, z nacięciem po jednej stronie.

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

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 12,5 mg, tabletki

Żółte, owalne, dwuwypukłe (ok. 12 x 6 mm) tabletki, z nacięciem po jednej stronie.

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

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 25 mg, tabletki

Brzoskwiniowe, owalne, dwuwypukłe (ok. 12 x 6 mm) tabletki, z nacięciem po jednej stronie i wytłoczonymi literami „C” i „H”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candesartan HCT Tiefenbacher jest wskazany w:

- leczeniu nadciśnienia pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest w wystarczającym stopniu wyrównane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher to jedna tabletkę na dobę.

Wskazane jest dostosowanie dawkowania poszczególnych substancji czynnych (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na produkt leczniczy Candesartan HCT Tiefenbacher. W przypadku zamiany monoterapii hydrochlorotiazydem na leczenie produktem leczniczym Candesartan HCT Tiefenbacher, zalecane jest dostosowanie dawkowania kandesartanu cyleksetylu. Produkt leczniczy Candesartan HCT Tiefenbacher może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest w wystarczającym stopniu wyrównane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii lub produktu Candesartan HCT Tiefenbacher w mniejszych dawkach.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki kandesartanu cyleksetylu u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (u tych pacjentów należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych niż tiazydowych produktów moczopędnych. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher (w tej grupie pacjentów, zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu wynosi 4 mg).

Produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Candesartan HCT Tiefenbacher (w tej grupie pacjentów, zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu wynosi 4 mg).

Produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Candesartan HCT Tiefenbacher można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Posiłki nie wpływają na biodostępność kandesartanu.

Brak znaczącej klinicznie interakcji pomiędzy hydrochlorotiazylem a pokarmem.

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).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub hiperkalcemia.
- Dna moczanowa.
- „Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności nerek/przeszczepienie nerki

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych niż tiazydowych produktów moczopędnych. Podczas stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wskazana jest okresowa kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takie jak antagoniści receptora angiotensyny II, mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki.

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu, może wystąpić objawowe niedociśnienie, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher, dopóki objętość wewnątrznaczyniowa i (lub) niedobór sodu nie zostaną wyrównane.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych, u pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i może wymagać podania dożylnego płynów i (lub) produktów leczniczych zwiększających ciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktów tiazydowych, ponieważ nawet niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy okresowo i w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki, co może prowadzić do przemijającego, niewielkiego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych do czasu wykonania testów czynnościowych przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu z moczem w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazydu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanu cyleksetylu. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów poddanych wymuszonej diurezie, z niedostateczną ilością elektrolitów przyjmowanych doustnie oraz przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylu może prowadzić do hiperkaliemii, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności serca i (lub) zaburzeniu czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher oraz diuretyków oszczędzających potas,

suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyny sodowej) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Podczas leczenia pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii należy kontrolować stężenie potasu.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemia.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania produktów tiazydowych może ujawnić się utajona cukrzyca. Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawek zawartych w produkcie leczniczym Candesartan HCT Tiefenbacher, takie działanie było znikome. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i mogą wywoływać dnę moczanową u podatnych pacjentów.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi u pacjenta w trakcie leczenia, należy je przerwać. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ostrzeżenia ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą w znacznym stopniu od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), podczas leczenia produktami leczniczymi oddziałującymi na ten układ, w tym antagonistami angiotensyny II, obserwowano: ostre niedociśnienie, azotemię, skąpomocz lub, rzadko, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z niedokrwinną chorobą 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 takich chorób w wywiadzie, jednakże wystąpienie reakcji nadwrażliwości jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher może zwiększać się pod wpływem innych leków zmniejszających ciśnienie tętnicze.

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, należy natychmiast przerwać leczenie i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania właściwości farmakokinetycznych dotyczyły warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradiol z lewonorgestrellem), glibenklamidu i nifedypiny. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji kandesartanu cyleksetylu z tymi produktami leczniczymi.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd może się nasilać podczas stosowania innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię [np. innych leków moczopędnych powodujących utratę potasu, środków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej penicyliny G, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH)].

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher oraz diuretyków oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyny sodowej) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Podczas leczenia pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii należy kontrolować stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych, sprzyjają potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naporstnicy i produktów antyarytmicznych. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher w skojarzeniu z tymi lekami i z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*:

- Leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopyramid).
- Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- Inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *iv.*, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina *iv.*).

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub hydrochlorotiazynu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Podobne działanie zgłaszano w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II. Stosowanie kandesartanu i hydrochlorotiazynu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy [>3 g na dobę] i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku grupy inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i produktów z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, włącznie z ostrą niewydolnością nerek, oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować taką terapię skojarzoną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjentów. Należy również rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a także okresowo w trakcie leczenia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne osłabiają działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazynu.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Kolestypol i cholestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazynu.

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

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać działanie hiperglikemizujące leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

Leki przeciwocholinergiczne, takie jak atropina i biperyden, mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych, przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i zwolnienie opróżniania żołądka.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych przez nerki (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Jednoczesne spożywanie alkoholu, stosowanie barbituranów lub leków znieczulających, może nasilać objawy niedociśnienia ortostatycznego.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w związku z możliwością niewydolności nerek związanej ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w takim stopniu, aby wyeliminować działanie zwiększające ciśnienie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu dużych dawek jodowych środków kontrastowych.

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań, takich jak dna moczanowa.

Jednoczesne podawanie z baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwpychotycznymi lub neuroleptykami może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe i prowadzić do wystąpienia niedociśnienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor antagonists* – AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania AIIRAs podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne. Jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż nie ma danych z badań epidemiologicznych z grupą kontrolną dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek

planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs, powinny być poddane dokładnej obserwacji w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

Hydrochlorotiazyl:

Hydrochlorotiazyl jest wydzielany w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego.

Tiazylidy podawane w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, która może hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher w czasie karmienia piersią. Jeśli produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher jest stosowany podczas karmienia piersią, stosowane dawki powinny być jak najmniejsze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher mogą niekiedy wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych z grupą kontrolną nad kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylidem były łagodne i przemijające. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych, był podobny w grupie leczonej kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylidem (2,3%–3,3%) i w grupie placebo (2,7%–4,3%).

W badaniach klinicznych nad kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylem działania niepożądane były ograniczone do tych, które zgłaszano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazylu.

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu i po wprowadzeniu do obrotu. W analizie połączonych danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu określono przy założeniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych po stosowaniu kandesartanu cyleksetylu o co najmniej 1% większej niż po stosowaniu placebo.

W punkcie 4.8 zastosowano następujące definicje częstości występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u nadwrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane po stosowaniu hydrochlorotiazylu w monoterapii, zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość

		hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki w głowie”, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Rzadko	Parestezje
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączenia
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie tętnic (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie pęcherzyków płucnych i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcia
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, reakcje przypominające skórny toczень rumieniowaty, uaktywnienie skórny tocznia rumieniowatego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Cukromocz
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów

	Rzadko	Zwiększenia stężenia azotu moczniowego we krwi i kreatyniny w surowicy
--	--------	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych, można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu cyleksetylu będą objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania kandesartanu cyleksetylu (do 672 mg), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazylu jest gwałtowna utrata płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować objawy takie, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, zwiększone pragnienie, częstoskurcz, komorowe zaburzenia rytmu serca, ospałość/zaburzenia świadomości i kurcze mięśni.

Leczenie

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher. Proponuje się jednak następujące postępowanie.

Zaraz po przyjęciu produktu leczniczego należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. W przypadku objawów niedociśnienia, należy zastosować leczenie objawowe i kontrolować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach z uniesionymi kończynami dolnymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie roztworu soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Należy oznaczyć i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli powyższe postępowanie nie będzie wystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu przez hemodializę. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyl usuwany jest za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II + leki moczopędne, kod ATC: C09D A06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem naczynioaktywnym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu krążenia. Ponadto pełni również istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzenie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu, w procesie hydrolizy estrów, podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II działającym wybiórczo na receptory AT₁, silnie wiążącym się z receptorem. Dysocjacja z tego połączenia następuje wolno. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, ani inne układy enzymatyczne, na które działają inhibitory konwertazy angiotensyny. Ponieważ antagoniści receptora angiotensyny II nie wpływają na rozpad kinin, ani na metabolizm innych substancji, takich jak substancja P, jest mało prawdopodobne, że ich stosowanie będzie powodować występowanie suchego kaszlu. W porównawczych badaniach klinicznych z grupą kontrolną, z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu i inhibitorów konwertazy angiotensyny, suchy kaszel występował rzadziej u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych, ani kanałów jonowych, które mają duże znaczenie w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory AT₁ powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności reniny, stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 – 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu zaburzeń układu krążenia oceniano w badaniu klinicznym z randomizacją z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku 80 lat lub starszych) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, przez okres średnio 3,7 lat (badanie Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi według potrzeb. W grupie otrzymującej kandesartan ciśnienie krwi zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mm Hg, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mm Hg. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego badania, definiowanego jako ciężkie działania ze strony układu krążenia (zgon z przyczyn ze strony układu krążenia, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego niezakończone zgonem pacjenta). W grupie otrzymującej kandesartan zaobserwowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, natomiast w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (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 wchłanianie zwrotne wapnia zmniejsza się w większym stopniu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu zewnątrzkomórkowego, zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie krwi. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Obszerne badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i zgonów z przyczyn dotyczących układu krążenia.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, produkt leczniczy Candesartan HCT Tiefenbacher powoduje zależne od dawki skuteczne i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po przerwaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Candesartan HCT Tiefenbacher

początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zwykle w ciągu 2 godzin. Jeśli produkt podawany jest w sposób ciągły, pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskiwane jest zwykle w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Produkt leczniczy Candesartan HCT Tiefenbacher podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednostajne obniżenie ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin, z niewielką różnicą między maksymalnym a minimalnym działaniem produktu leczniczego między kolejnymi dawkami.

W badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą podawanie skojarzenia kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawkach 16 mg/12,5 mg raz na dobę powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego w istotnie większym stopniu i uzyskanie wyrównania ciśnienia tętniczego u istotnie większej liczby pacjentów niż stosowanie skojarzenia losartanu z hydrochlorotiazylem w dawkach 50 mg/12,5 mg podawanych raz na dobę.

W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, częstość działań niepożądanych, zwłaszcza suchego kaszlu, była mniejsza po zastosowaniu leczenia skojarzonego kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylem niż przy stosowaniu produktów złożonych z inhibitorów konwertazy angiotensyny i hydrochlorotiazylu.

W dwóch badaniach klinicznych (z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi) obejmujących 275 i 1524 dobranych losowo pacjentów przyjmujących skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu w dawkach odpowiednio: 32 mg/12,5 mg i 32 mg/25 mg odnotowano obniżenie ciśnienia tętniczego odpowiednio o 22/15 mm Hg i 21/14 mm Hg. Obniżenie ciśnienia było znacząco większe niż w przypadku stosowania odpowiednich monoterapii.

W badaniu klinicznym z randomizacją, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi na 1975 losowo dobranych pacjentach, których ciśnienie tętnicze nie było optymalnie wyrównane za pomocą kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg na raz na dobę, dodanie 12,5 mg lub 25 mg hydrochlorotiazylu spowodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawkach 32 mg/25 mg było znacząco bardziej skuteczne niż w dawkach 32 mg/12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia krwi wynosiło odpowiednio 16/10 mm Hg i 13/9 mm Hg.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Kandesartan cyleksetylu/hydrochlorotiazyd są podobnie skuteczne u wszystkich pacjentów, bez względu na wiek i rasę.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazylu u pacjentów z chorobami nerek/nefropatią, obniżeniem czynności lewej komory/zastoinową niewydolnością serca i po zawale mięśnia sercowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem nie wpływa w sposób klinicznie istotny na właściwości farmakokinetyczne żadnego z nich.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Całkowita biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci doustnego roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu po podaniu w postaci tabletki, w porównaniu z roztworem doustnym, wynosi około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągnęte jest po 3–4 godzinach od przyjęcia tabletki. W zakresie dawek terapeutycznych, stężenie kandesartanu w surowicy rośnie liniowo. Nie obserwowano różnic właściwości farmakokinetycznych kandesartanu zależnych od płci. Pokarm nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (>99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego całkowita biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%. Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznym obrzękiem.

Wiązanie hydrochlorotiazylu z białkami osocza wynosi około 60%. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg mc.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na izoenzymy CYP2C9 lub CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro*, nie należy oczekiwać interakcji *in vivo* z produktami leczniczymi, których metabolizm uzależniony jest od izoenzymów układu cytochromu P450 - CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek. Okres półtrwania kandesartanu (około 9 godzin) pozostaje niezmieniony po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Po wielokrotnym podawaniu leku złożonego nie stwierdza się dodatkowej kumulacji kandesartanu w organizmie w porównaniu do monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielenia kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu

cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnego metabolitu.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i jest wydalany prawie w całości w niezmienionej postaci na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania hydrochlorotiazylu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydalane jest z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazylu (około 8 godzin) pozostaje niezmieniony podczas stosowania w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazylu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z hydrochlorotiazylem stosowanym w monoterapii.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetylu

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{\max} i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu do pacjentów młodszych. Działanie przeciwnadciśnieniowe i częstość działań niepożądanych są podobne po podaniu takiej samej dawki kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem pacjentom młodym i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych, wartości C_{\max} i AUC kandesartanu zwiększyły się po wielokrotnym podaniu dawek, odpowiednio o około 50% i 70% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) pozostał niezmieniony. Analogiczne zmiany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Końcowy okres półtrwania kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych hemodializie były porównywalne do właściwości u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W dwóch badaniach obejmujących pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano średnie zwiększenie AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu, a w drugim o 80% (patrz punkt 4.2). Brak doświadczeń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Hydrochlorotiazyd

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano nowych, jakościowych efektów toksycznych po stosowaniu leku złożonego w porównaniu do stosowania każdego składnika oddzielnie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, wykazano wpływ kandesartanu na nerki i parametry czerwonych krwinek przy podawaniu dużych dawek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu). Oddziaływanie kandesartanu na nerki (np. zwyrodnienie, poszerzenie kanalików nerkowych, obecność wałeczków zasadochłonnych oraz zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym prowadzącym do zmian w perfuzji nerek. Skojarzenie z hydrochlorotiazylem wzmacnia nefrotoksyczność kandesartanu. Ponadto, kandesartan powodował rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znaczenie kliniczne jest niewielkie.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży, podczas stosowania kandesartanu. Dodanie hydrochlorotiazydu nie wpływa istotnie na wynik badań nad rozwojem płodowym u szczurów, myszy lub królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne przy dużych stężeniach (dawkach). Dane z badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* wykazują, że kandesartan i hydrochlorotiazyd nie będą przypuszczalnie miały działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego żadnej z tych substancji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Candesartan HCT Tiefenbacher, 8 mg + 12,5 mg, tabletki:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Glicerol
Magnezu stearynian

Candesartan HCT Tiefenbacher, 16 mg + 12,5 mg, 32 mg + 25 mg, tabletki:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony
Glicerol
Magnezu stearynian

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 12,5 mg, tabletki:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Żelaza tlenek żółty
Glicerol
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 przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające:

Candesartan HCT Tiefenbacher, 8 mg + 12,5 mg, 16 mg + 12,5 mg: 14, 28, 30, 56, 90, 98, tabletek.

Candesartan HCT Tiefenbacher, 32 mg + 12,5 mg, 32 mg + 25 mg: 14, 28, 30, 56, 98, tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg + 12,5 mg: 20891
16 mg + 12,5 mg: 20892
32 mg + 12,5 mg: 20893
32 mg + 25 mg: 20894

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

2013.01.14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.12.2014