

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan + HCT Genoptim, 8 mg + 12,5 mg, tabletki  
Candesartan + HCT Genoptim, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan + HCT Genoptim, 8 mg + 12,5 mg, tabletki:  
Każda tabletkę zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Candesartan + HCT Genoptim, 16 mg + 12,5 mg, tabletki:  
Każda tabletkę zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancje pomocnicze:

Każda z tabletek o mocy 8 mg + 12,5 mg zawiera 103,0 mg laktozy jednowodnej.

Każda z tabletek o mocy 16 mg + 12,5 mg zawiera 94,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Candesartan + HCT Genoptim 8 mg + 12,5 mg to podłużne, białe tabletkę z linią podziału.

Candesartan + HCT Genoptim 16 mg + 12,5 mg to podłużne, pomarańczowe tabletkę.

Linia podziału na tabletkach ma służyć wyłącznie ułatwieniu jej przełamania dla łatwiejszego połknięcia, a nie dzieleniu tabletkę na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Candesartan + HCT Genoptim wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze 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 Candesartan + HCT Genoptim to jedna tabletkę.

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 Candesartan + HCT Genoptim. Należy dostosować dawkę kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany monoterapii hydrochlorotiazylem na podawanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim. Produkt leczniczy Candesartan + HCT Genoptim może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu

lub hydrochlorotiazydu w monoterapii lub produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim 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*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, 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 leków 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 leczniczego Candesartan + HCT Genoptim (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów to 4 mg). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim 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 leczniczego Candesartan + HCT Genoptim (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim 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 Candesartan + HCT Genoptim u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Candesartan + HCT Genoptim może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartartanu.

Brak klinicznie znaczących interakcji pomiędzy hydrochlorotiazydem a pokarmem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą, 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.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

*Zaburzenia czynności nerek / przeszczepienie nerki*

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

#### *Zwężenie tętnicy nerkowej*

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

#### *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.

#### *Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu wystąpić może objawowe niedociśnienie, co opisywano w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim nie jest wskazane 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 spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i wymagać może podania dożylnego płynów i (lub) produktów zwiększających ciśnienie tętnicze.

#### *Niewydolność wątroby*

Leki tiazydowe 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 Candesartan + HCT Genoptim u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu)*

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

#### *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 Candesartan + HCT Genoptim w tej grupie pacjentów.

### *Zaburzenia elektrolitowe*

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

Tiazydowe leki 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 leków 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 kandesartanu cyleksetylem. 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 glikokortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim z lekami 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, jeśli jest to wskazane. Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemia.

### *Wpływ na metabolizm i układ dokrewny*

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

### *Nadwrażliwość na światło*

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi nadwrażliwość na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc ekspozowanych 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, azotemię, skąpomocz lub, rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyl 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 leków moczopędnych opisywano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim może być nasilone przez inne produkty przeciwnadciśnieniowe.

Produkt leczniczy Candesartan + HCT Genoptim zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

#### *Ciąża*

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

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Kliniczne badania farmakokinetyczne dotyczyły warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradolu z lewonorgestremem), 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 leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych powodujących utratę potasu, produktów przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny benzylowej, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim z lekami 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, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyjają potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naporstnicy i produktów przeciwartmicycznych. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Candesartan + HCT Genoptim stosowany jest z takimi produktami oraz z następującymi produktami leczniczymi, mogącymi powodować wystąpienie *torsades des pointes*:

- Leki przeciwartmicyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- Leki przeciwartmicyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)

- Niektóre produkty przeciwpyschotyczne (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, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego (>3 g/dobę) oraz niewybiórczych NLPZ) 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 nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo później. NLPZ osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazidu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazidu.

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

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

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperiden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i zwolnienie opróżniania żołądka.

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

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

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

Leczenie tiazydowymi lekami 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 hydrochlorotiazidu.

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 hiperurykემii i zaburzeń o typie dny moczanowej.

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

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).

#### **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 w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (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. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. 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 momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz 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 lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, powinny być poddane ścisłej obserwacji, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

##### *Hydrochlorotiazyd:*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd 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 żółtaczka, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd 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 hydrochlorotiazydu w leczeniu nadciśnienia samoistnego 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 Candesartan + HCT Genoptim podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Candesartan + HCT Genoptim, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

##### *Hydrochlorotiazyd:*

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkiej ilości do mleka kobiecego. Tiazydowe leki moczopędne stosowane w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan + HCT Genoptim w czasie karmienia piersią.

Jeśli kandesartan z hydrochlorotiazydem jest stosowany w okresie karmienia piersią, dawka powinna być tak niska, jak to możliwe.

#### Płodność

Kandesartanu cyleksetyl nie miał wpływu na płodność u szczurów. Nie ma danych dotyczących potencjalnego wpływu kandesartanu cyleksetylu na płodność u ludzi. Nie ma danych dotyczących potencjalnego wpływu hydrochlorotiazydu na płodność u zwierząt lub ludzi.

#### **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 Candesartan + HCT Genoptim.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu obserwowane działania niepożądane były łagodne i przemijające. Częstość odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych był podobna w grupie otrzymującej kandesartanu cyleksetyl z hydrochlorotiazydem (2,3 - 3,3%) i w grupie placebo (2,7 - 4,3%).

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

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu, obserwowane podczas badań klinicznych oraz po dopuszczeniu do obrotu.

Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, 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.

Częstość występowania działań niepożądanych stosowana w tabelach poniżej: 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 ( $< 1/10\ 000$ ):



<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
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 pochodzenia ośrodkowego/ zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko Nieznane	Nudności Biegunka
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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	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</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
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
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	Parestezje
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostacyjne
	Rzadko	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (z cholestazą wewnątrzwątrobową)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie toczenia rumieniowatego, uczynnienie toczenia rumieniowatego skórno
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Glukozyuria
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów
	Rzadko	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

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

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazylu jest szybki ubytek płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować takie objawy, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, pragnienie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, nadmierne uspokojenie / zaburzenia świadomości oraz kurcze mięśni.

### *Postępowanie po przedawkowaniu*

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Candesartan + HCT Genoptim. Jednakże w przypadku przedawkowania zaleca się poniższe postępowanie.

Jeśli wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, 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 receptora angiotensyny II i leki moczopędne Kod ATC: C09DA06

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i odgrywającym istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego 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>).

Kandesartanu cyleksetyl jest pro-lekiem, który 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.

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 leków z tej grupy. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartanu cyleksetyl i inhibitory ACE wykazano, że częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetyl. 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 lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi według potrzeb. Ciśnienie tętnicze 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 pierwszorzędowego 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 30,0 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. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

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

Kandesartan i hydrochlorotiazyl wykazują addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

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

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą lek Candesartan + HCT Genoptim 16 mg/12,5 mg podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze i zapewniał kontrolę ciśnienia u znacząco większej liczby pacjentów niż produkt złożony zawierający losartan/hydrochlorotiazyl 50 mg/12,5 mg przyjmowany raz dziennie. W randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas stosowania leku Candesartan + HCT Genoptim w porównaniu z produktami złożonymi zawierającymi inhibitory ACE z hydrochlorotiazylem.

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

W randomizowanym, podwójnie ślepych, równoległym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 1975 randomizowanych pacjentów niewystarczająco kontrolowanych przez stosowanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz dziennie, 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 wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan 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 hiperkalemii, 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.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazidu u pacjentów z chorobą nerek / nefropatią, zmniejszoną wydolnością lewej komory / zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazidu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnych produktów leczniczych.

### Wchłanianie i dystrybucja

#### *Kandesartanu cyleksetyl*

Po podaniu doustnym kandesartanu cyleksetyl 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 ( $C_{max}$ ) osiągnięte jest po 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy wzrastają liniowo wraz ze zwiększaniem dawek w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie zmienia znacząco 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.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd 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

#### *Kandesartanu cyleksetyl*

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu 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 *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 układu cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie kumuluje się po wielokrotnym dawkowaniu. Okres półtrwania kandesartanu (około 9 godzin) pozostaje niezmieniony po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do kandesartanu stosowanego 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 filtracji kłębuszkowej, 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 w moczu 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.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Kandesartanu cyleksetyl*

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. Jednak reakcja ciśnienia tętniczego i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki produktu Candesartan + HCT Genoptim 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 dawkowania odpowiednio o około 50% i 70% ale końcowy 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%. Końcowy 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.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby obserwowano wzrost średniego AUC kandesartanu o 20% w jednym i o 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu 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. W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa sam kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki i parametry czerwonych krwinek. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. zwyrodnienie, poszerzenie i obecność wałeczków zasadochłonnych w 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 wywoływał rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znaczenie 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/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**

Hydroksypropyloceluloza (HPC-L)  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Glikolu dietylenowego monoetylowy eter (Transcutol)  
Magnezu stearynian  
Karmeloza wapniowa

Dodatkowo dla dawki 16 mg + 12,5 mg:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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

Blister Aluminium/PVC (powlekany PE/PVDC).

Wielkości opakowań: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 tabletek.

Wielkość opakowań (pojedyncza dawka): 28x1, 50x1, 56x1, 98x1.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń.

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

8 mg + 12,5 mg: 22056  
16 mg + 12,5 mg: 22057

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

25.08.2014 r.

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

15.02.2019 r.