

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 8 mg + 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletkę zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlortiazydu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 110 mg laktozy jednowodnej.

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 16 mg + 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletkę zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlortiazydu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 101,925 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 8 mg + 12,5 mg, tabletki:

Białe do prawie białych, niepowlekane tabletkę w kształcie kapsułki [średnica 9,8 mm x 4,6 mm], z wytłoczeniami „J” i „04” oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie z linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, 16 mg + 12,5 mg, tabletki:

Różowe, niepowlekane tabletkę w kształcie kapsułki [średnica 9,8 mm x 4,6 mm], z wytłoczeniami „J” i „05” oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie z linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama jest wskazany w:

- Leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest skutecznie kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlortiazydu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama to jedna tabletkę raz na dobę.

Zaleca się dostosowanie dawki pojedynczych składników (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlortiazydu). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę

z monoterapii na podawanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama. Zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany z monoterapii hydrochlorotiazidem. Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest skutecznie kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazidu w monoterapii albo podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazidu w mniejszych dawkach.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (u tych pacjentów należy rozważyć dawkę początkową 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min/1,73 m² pc.) zaleca się dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m² pc.) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych przewlekłymi chorobami wątroby zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu.

Produkt leczniczy Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Brak znaczących klinicznie interakcji pomiędzy hydrochlorotiazidem i pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na pochodne sulfonamidów. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidów.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m² pc.)

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza.

Oporna na leczenie hipokaliemia i hiperkalcemia.

Dna moczanowa.

Jednoczesne stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m² pc.) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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.

Zaburzenie czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów leczonych produktem Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Stan po przeszczepieniu nerki

Istnieją ograniczone doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama 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 (AIIIRA), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, podobnie jak opisano to dla innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też do czasu wyrównania tych niedoborów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być na tyle ciężkie, że konieczne będzie dożylnie podanie płynów i (lub) leków o działaniu zwężającym naczynia krwionośne.

Zaburzenie czynności wątroby

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem kandesartanu z hydrochlorotiazidem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy okresowo 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 i mogą być przyczyną okresowego i niewielkiego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy.

Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Zależne od dawki hydrochlorotiazydu zwiększenie wydalania potasu z moczem może powodować hipokaliemię. To działanie hydrochlorotiazydu wydaje się być mniej wyraźne, jeśli jest on stosowany w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko wystąpienia hipokalemii może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których występuje nasilona diureza, u pacjentów z niedostatecznym doustnym przyjmowaniem elektrolitów i u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylu może powodować hiperkalemię, zwłaszcza w przypadku niewydolności serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Skojarzone stosowanie produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama z inhibitorami ACE, aliskirenem, z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyną sodową kotrimoksazolem znanym również jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. W razie potrzeby należy monitorować stężenie potasu.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciw cukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania leków tiazydowych może ujawnić się cukrzyca utajona. Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawek zawartych w produkcie leczniczym Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama obserwowano tylko znikome działanie. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i u podatnych pacjentów mogą wywołać dnę moczanową.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Zaleca się przerwanie leczenia, jeśli reakcja taka wystąpi u pacjenta. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z uprzednio istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, w tym AIIRA, może powodować ostre niedociśnienie tętnicze, azotemię, skąpomocz lub rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania każdego leku przeciwnadciśnieniowego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub objawami niedokrwienia mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie (lub bez takiego wywiadu), ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem. Donoszono o nasileniu lub uaktywnieniu tocznia rumieniowatego układuowego po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama może być nasilone przez inne leki przeciwnadciśnieniowe.

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 narażenia 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).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z 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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Farmakokinetyczne badania kliniczne były prowadzone z następującymi substancjami: warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid i nifedypina. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Można oczekiwać, że działanie hydrochlorotiazylu powodujące utratę potasu będzie nasilone przez inne produkty lecznicze, których działanie związane jest także z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, leki przeczyszczające, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, pochodne kwasu salicylowego, steroidy, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna sodowa, kotrimoksazol znany również jako trimetoprim/sulfametoksazol) może powodować hiperkaliemię. Jeśli jest to wskazane należy monitorować stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia powodowane przez leki moczopędne sprzyjają potencjalnemu działaniu kardiotoksycznemu glikozydów naparstnicy i leków przeciwaritmicznych. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama z tymi lekami oraz z następującymi produktami leczniczymi, które mogą indukować częstoskurcz typu *torsades de pointes*:

- Leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- 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 (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazidem. Podobne działanie może wystąpić z antagonistami receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazydu z litem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), tj. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (w dawce >3 g na dobę) i niewybiórczymi NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIIRA i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą osłabioną czynnością nerek. Leczenie skojarzone należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy wziąć pod uwagę kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia i okresowo później.

NLPZ osłabiają działanie moczopędne, powodujące utratę sodu i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zmniejszone przez kolestypol lub kolestyraminę.

Działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny) może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeżeli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkowanie.

Tiazydy mogą nasilać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez zmniejszenie motoryki żołądkowo-jelitowej i szybkości opróżniania żołądka.

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amatydynę.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Niedociśnienie ortostatyczne może nasilić się podczas jednoczesnego spożywania alkoholu, przyjmowania barbituranów lub leków znieczulających.

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zaburzać tolerancję glukozy. Może być wymagane dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, spowodowanej przez możliwą niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może powodować osłabienie reakcji tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), ale nie w stopniu wykluczającym ich działanie presyjne.

Hydrochlorotiazyd może zwiększyć ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek środków kontrastujących zawierających jod.

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

Jednoczesne leczenie baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub neuroleptykami może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może powodować niedociśnienie tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, niemniej jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3). W przypadku narażenia na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki. Noworodki, których matki stosowały AIIRA, należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może

niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak: żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i przepływu łożyskowego, bez korzystnego działania leczniczego.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w przypadku samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama podczas karmienia piersią, ponieważ brak informacji dotyczących stosowania w tym okresie. Zaleca się alternatywne leczenie o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydów, wywołując intensywną diurezę, mogą zahamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia produktem leczniczym Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama mogą rzadko wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem działania niepożądane były łagodne i przemijające. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych było podobne w przypadku kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem (3,3%) i placebo (2,7%).

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem, działania niepożądane były ograniczone do tych, które zgłaszano wcześniej odnośnie kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazylu.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu pochodzące z badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. W zbiorczej analizie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane na podstawie częstości występowania działań niepożądanych po kandesartanie cyleksetylu, które były zgłaszane z częstością co najmniej o 1% większą niż stwierdzana po placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w punkcie 4.8: 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 częstość 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 pochodzenia ośrodkowego/ zawroty głowy

		pochożenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenie żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia 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	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
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 ośrodkowego
	Rzadko	Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Częstość nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	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)
Zaburzenie 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

	Nieznana	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego układuowego, uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnoego
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	Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów
	Rzadko	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy

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.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania kandesartanu cyleksetylu to prawdopodobnie objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazylu jest znaczna utrata płynów i elektrolitów. Obserwowano także objawy, takie jak: zawroty głowy, niedociśnienie, pragnienie, tachykardia, arytmie komorowe, sedacja/zaburzenia świadomości i kurcze mięśni.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania kandesartanu z hydrochlorotiazylem. Niemniej jednak w przypadku przedawkowania zalecane jest następujące postępowanie.

Należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli wskazane. W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza podając we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór soli. Jeśli to konieczne, należy kontrolować i wyrównać niedobory elektrolitowe i równowagę kwasowo - zasadową. Jeśli postępowanie to nie będzie skuteczne, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartan nie może być usunięty przez hemodializę. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki,
Kod ATC: C09DA06

Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych chorób sercowo-naczyniowych. 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 (AT₁).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu przez hydrolizę estru podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT₁, z silnym wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny lub innych układów enzymów zwykle związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE. Ponieważ brak jest wpływu na rozkład kinin lub metabolizm innych substancji, takich jak substancja P, jest mało prawdopodobne, aby stosowanie AIIIRA powodowało kaszel. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których porównywano kandesartan cyleksetylu z inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazano, że częstość występowania kaszlu u pacjentów przyjmujących kandesartan cyleksetylu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje receptorów innych hormonów, ani kanałów jonowych mających duże znaczenie w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym badaniu klinicznym (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 70-89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przez średnio 3,7 roku, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mm Hg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mm Hg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjento-lat, natomiast w grupie kontrolnej - 30 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych i pobudza wydalanie sodu, chloru i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast wapń podlega w większym stopniu wchłanianiu

zwrotnemu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynów zewnątrzkomórkowych oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze krwi. Podczas długotrwałego leczenia, zmniejszony opór obwodowy powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Duże badania kliniczne pokazują, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem powodują zależne od dawki i długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego, bez odruchowego zwiększenia częstości rytmu 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 kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin. Podczas dalszego leczenia, wyraźnie zauważalne obniżenie ciśnienia tętniczego występuje w ciągu czterech tygodni i jest trwałe podczas długotrwałego leczenia. Kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem, podawany jeden raz na dobę powoduje skuteczne i wyrównane obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny z niewielką różnicą między maksymalnym i minimalnym działaniem leku pomiędzy dawkami. W randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 16 mg + 12,5 mg, podawany raz na dobę zmniejsza znacznie bardziej ciśnienie tętnicze i kontroluje ciśnienie tętnicze w znacząco większej grupie pacjentów niż skojarzenie losartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 50 mg + 12,5 mg raz na dobę.

W randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, częstość występowania działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas leczenia kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylem niż w przypadku leczenia skojarzonego inhibitorami ACE i hydrochlorotiazylem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanych placebo, z grupą równoległą) z udziałem odpowiednio 275 i 1524 randomizowanych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 32 mg + 12,5 mg i 32 mg + 25 mg powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego odpowiednio o 22/15 mm Hg i 21/14 mm Hg i było znacznie bardziej skuteczne niż odpowiednie pojedyncze składniki.

W randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby z grupą równoległą, z udziałem 1925 randomizowanych pacjentów, którzy nie byli skutecznie kontrolowani dawką 32 mg kandesartanu cyleksetylu raz na dobę, dodanie 12,5 mg lub 25 mg hydrochlorotiazylu powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 32 mg + 25 mg było znacznie bardziej skuteczne niż skojarzenie 32 mg + 12,5 mg i ogólnie średnie obniżenie ciśnienia wynosiło odpowiednio 16/10 mm Hg i 13/9 mm Hg.

Kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem jest w podobnym stopniu skuteczny niezależnie od wieku i płci pacjentów.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z chorobą nerek/ nefropatią, osłabioną czynnością skurczową lewej komory serca/ zastoinową niewydolnością serca i po zawale serca.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. Ongoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes) oceniano 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.

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 wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan cyleksetylu po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą. Maksymalne stężenie (C_{max}) kandesartanu w surowicy występuje po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (w ponad 99%). Objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest gwałtownie wchłaniany z przewodu pokarmowego z całkowitą biodostępnością około 70%. Jednoczesne spożywanie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%. Biodostępność może zmniejszyć się u pacjentów z niewydolnością serca i przedłużonym obrzękiem.

Wiązanie hydrochlorotiazynu z białkami osocza wynosi około 60%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią, i tylko niewielka część jest wydalana przez metabolizm wątrobowy (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się wystąpienia interakcji *in vivo* z produktami leczniczymi, których metabolizm zależy od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek. Okres półtrwania pozostaje niezmieniony (ok. 9 godzin) po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazynem.

Nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu po podaniu dawek wielokrotnych leku złożonego w porównaniu z monoterapią.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydalania 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 nieczynnych metabolitów.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i wydalany jest prawie całkowicie w postaci niezmienionej przez przesączanie kłębuszkowe i czynne wydalanie do kanalików nerkowych. Końcowy $t_{1/2}$ hydrochlorotiazynu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej jest wydalane z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazynu pozostaje niezmieniony (ok. 8 godzin) po podaniu hydrochlorotiazynu w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Nie występuje dodatkowa kumulacja hydrochlorotiazynu po podaniu dawek wielokrotnych leku złożonego w porównaniu z monoterapią.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetylu

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) C_{\max} i AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu do pacjentów młodych. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po przyjęciu kandesartanu z hydrochlorotiazynem, są podobne u pacjentów młodych i pacjentów w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, C_{\max} oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, ale końcowy $t_{1/2}$ nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 110%. Końcowy $t_{1/2}$ kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakokinetyka u pacjentów poddawanych hemodializoterapii była podobna to obserwowanej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach, obu z udziałem pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, stwierdzono zwiększenie średniego AUC dla kandesartanu o około 20% w jednym i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2).

Brak doświadczeń u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Hydrochlorotiazyd

Końcowy $t_{1/2}$ hydrochlorotiazidu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak nowych danych jakościowych dotyczących działania toksycznego, odnoszących się do leku złożonego w porównaniu do obserwowanych dla poszczególnych składników. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania samego kandesartanu wykazały wpływ dużych dawek kandesartanu na nerki oraz parametry czerwonekrwinkowe u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonekrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (taki jak: odtworzenie, rozszerzenie i bazofilia w kanalikach nerkowych; zwiększone stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, co powoduje zaburzenia przepływu nerkowego. Dodanie hydrochlorotiazidu nasila działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Co więcej kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że te zmiany spowodowane są farmakologicznym działaniem kandesartanu i ma to niewielkie znaczenie kliniczne.

Toksyczny wpływ na płód po podaniu kandesartanu obserwowano w późniejszym okresie ciąży. Dodanie hydrochlorotiazidu nie wykazało znaczącego wpływu na rezultat badań nad rozwojem płodu u szczurów, myszy lub królików (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd wykazują aktywność genotoksyczną w bardzo dużych stężeniach/dawkach. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności wskazują, że kandesartan i hydrochlorotiazyd stosowane w dawkach terapeutycznych nie wykazywały działania mutagennego lub klastogenego.

Brak było dowodów na rakotwórczość któregośkolwiek z leków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza

Karmeloza wapniowa

Glinu magnezu krzemian (typ IA) (zawiera glinu tlenek, magnezu tlenek i krzemu dwutlenek)

Żelaza tlenek czerwony (E172) (dla 16 mg+12,5 mg)

Żelaza tlenek żółty (E172) (dla 16 mg+12,5 mg)

Glikol propylenowy

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium oraz butelkach z HDPE z zakrętką z PP. Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Blistry: 14, 28, 30, 56, 98, 100 i 300 tabletek.

Butelki HDPE: 30 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg+12,5 mg
Pozwolenie nr

16 mg+12,5 mg
Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02-05-2019