

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletkę zawiera 103 mg laktozy jednowodnej.

Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish, 16 mg + 12,5 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletkę zawiera 94,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish, 8 mg + 12,5 mg: białe, podługne tabletkę o wymiarach 9,5 x 4,5 x 4,1 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish, 16 mg + 12,5 mg: pomarańczowe, podługne tabletkę o wymiarach 9,5 x 4,5 x 4,1 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWEDANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish wskazany jest w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish. Zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany z monoterapii hydrochlorotiazydem. Produkt Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish można stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem albo podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem w mniejszej dawce.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, takich jak pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu (można rozważyć zastosowanie dawki początkowej 4 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min/1,73 m² pc.) zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki.

Stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish jest przeciwwskazane 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.

Stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu złożonego zawierającego kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Nie ma istotnej klinicznie interakcji między hydrochlorotiazydem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).

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

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.

Hipokaliemia i hiperkalcemia oporna na leczenie.

Dna moczanowa.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada jest bezwzględnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dane kliniczne odnośnie stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów po przeszczepieniu nerki są ograniczone.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze, wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish do momentu wyrównania tych niedoborów.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych AIIIRA może wystąpić niedociśnienie tętnicze na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może być tak znaczne, że wymaga dożylnego podania płynów i (lub) leków o działaniu presyjnym.

Zaburzenia czynności wątroby

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazidem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które hamują układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish u tych pacjentów.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Leki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia w moczu, co może powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa w sposób zależny od dawki wydalanie potasu w moczu, co może prowadzić do hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazylu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów, którzy przyjmują doustnie niedostateczną ilość elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish w skojarzeniu z inhibitorami ACE, aliskirenem, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyną sodową) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane.

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

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny

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

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi taka reakcja, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc narażonych na działanie światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy, najszybciej jak to tylko możliwe, zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, w tym AIIRA, wiązało się z nagłym niedociśnieniem, azotemią, skąpomoczem lub (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale ich prawdopodobieństwo jest większe u pacjentów z dodatnim wywiadem. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układowego.

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRA podczas ciąży. Jeśli kontynuowanie leczenia AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W klinicznych badaniach farmakokinetycznych oceniano następujące substancje: warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol z lewonorgestremem), glibenklamid i nifedypinę. W badaniach tych nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Działanie hydrochlorotiazydu powodujące zmniejszenie stężenia potasu w osoczu może być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne diuretyki kaliuretyczne, leki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę benzylową, pochodne kwasu salicylowego, steroidy, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyny sodowej) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia, wywołane działaniem leków moczopędnych, sprzyjają potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwarrytmicznych. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish stosowany jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi, a także z następującymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*:

- Leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- Leki przeciwarrytmiczne 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, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazydem opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie opisywano również podczas stosowania AIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazydu z litem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) oraz niewybiórcze NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA 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. Takie leczenie skojarzone wymaga zachowania ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

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

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

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

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

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę. Tiazydy 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 leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

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

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Jednoczesne stosowanie z baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub neuroleptykami może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może wywołać niedociśnienie tętnicze.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na układ RAA (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 jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie

stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm jego działania farmakologicznego sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i niedostatecznej perfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem w okresie karmienia piersią, nie zaleca się podawania produktu leczniczego Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza, gdy karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn trzeba pamiętać, że w trakcie leczenia produktem Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem były łagodne i przemijające. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem (2,3-3,3%) i w grupie placebo (2,7-4,3%).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem działania niepożądane ograniczyły się do działań obserwowanych uprzednio podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazydu.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczej analizie danych z badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu określono na podstawie ich częstości w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu o co najmniej 1% większej niż w grupie placebo.

Częstości stosowane w tabelach w punkcie 4.8 określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg oddechowych
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 obwodowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	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	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane hydrochlorotiazydu w monoterapii, stosowanego zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/ agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

	Rzadko	Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające nieostre widzenie
	Częstość nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Ostra niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, brak łaknienia, 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 przypominające toczeń rumieniowaty skóry, uczynnienie toczenia rumieniowatego skórno
	Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty skóry
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
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.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu cyleksetylu może być objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjenta do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

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

Postępowanie

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu złożonego zawierającego kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazydem. Zaleca się jednak następujące postępowanie; jeśli jest to wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową przez podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu w infuzji dożylniej. Należy sprawdzić i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki o działaniu sympatykomimetycznym.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Nie wiadomo, w jakim stopniu usuwany jest tą metodą hydrochlorotiazyd.

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 najważniejszym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne. Odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu krążenia. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej i pobudzenie wzrostu komórek, zachodzą za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego zostaje szybko przekształcony w procesie hydrolizy estru do substancji czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest AIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT₁, z którym wiąże się ściśle i powoli dysocjuje z połączenia, nie wykazując aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny ani innych układów enzymatycznych związanych zazwyczaj ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponieważ AIIRA nie

wpływają na rozpad kinin ani na metabolizm innych substancji (np. substancji P), występowanie kaszlu podczas stosowania leków z tej grupy jest mało prawdopodobne. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu z inhibitorami ACE, częstość kaszlu była mniejsza w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności reniny, stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce od 8 do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku 80 lat i powyżej), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz, w razie potrzeby, inne leki przeciwnadciśnieniowe. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan i ze 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony 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 dystalnych kanalikach nerkowych oraz zwiększa wydalanie sodu, chlorków 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 płynu zewnątrzkomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazyl (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 hydrochlorotiazyl 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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

Kandesartan i hydrochlorotiazyl wykazują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększenia częstości pracy serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki

kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje na ogół w ciągu 2 godzin. Jeśli lek podawany jest w sposób stały, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się ono podczas długotrwałego leczenia. Kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 16 mg + 12,5 mg podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze znacząco silniej i zapewniał kontrolę ciśnienia u istotnie większej liczby pacjentów niż podawany raz na dobę produkt złożony zawierający losartan z hydrochlorotiazylem w dawce 50 mg + 12,5 mg. W randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas leczenia kandesartanem cyleksetylu z hydrochlorotiazylem, w porównaniu ze stosowaniem produktów złożonych zawierających inhibitor konwertazy angiotensyny z hydrochlorotiazylem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych) z udziałem, odpowiednio, 275 i 1524 randomizowanych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawkach 32 mg+12,5 mg i 32 mg+25 mg zmniejszyło ciśnienie tętnicze o odpowiednio 22/15 mmHg i 21/14 mmHg i było znacząco bardziej skuteczne niż poszczególne substancje czynne stosowane pojedynczo.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych, z udziałem 1975 randomizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu w dawce 32 mg+25 mg było znacząco bardziej skuteczne 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 niezależna od wieku i płci pacjenta. Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z chorobą nerek/ nefropatią, zaburzoną czynnością lewej komory/ zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytym zawale mięśnia sercowego.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do substancji czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnego roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, z bardzo małą zmiennością. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) uzyskiwane jest po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy zwiększają się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w przedziale dawek terapeutycznych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie zmienia znacząco pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC). Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd wchłania się szybko 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 hydrochlorotiazydu z białkami wynosi około 60%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią. 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 produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem 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. Podanie kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem nie zmienia okresu półtrwania kandesartanu (około 9 godzin). Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do monoterapii.

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i zostaje wydany prawie całkowicie w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydalania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) hydrochlorotiazydu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydala się w moczu w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu pozostaje niezmieniony (około

8 godzin) po jednoczesnym podaniu kandesartanu cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazylu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z monoterapią.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetylu

U osób 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 zmiany ciśnienia tętniczego i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego dawkowania odpowiednio o około 50% i 70%. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zmiany C_{max} i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Końcowy okres półtrwania wydłużał się prawie dwukrotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów poddawanych hemodializoterapii farmakokinetyka kandesartanu była podobna jak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększenie średniej wartości AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 działań toksycznych produktu złożonego, różniących się jakościowo od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. W badaniach nieklinicznych sam kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki i parametry czerwonekrwinkowe. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonekrwinkowych (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 hydrochlorotiazylu zwiększa działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) 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 hydrochlorotiazylu nie wpływało znacząco na wynik badań dotyczących działania na rozwój płodu u szczurów, myszy i królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyl wykazują działanie genotoksyczne w bardzo dużych stężeniach (dawkach). Dane z badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w dawkach stosowanych w warunkach klinicznych kandesartan i hydrochlorotiazyl nie mają aktywności mutagennej ani klastogennej.

W przypadku obu składników nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza wapniowa
Glikolu dietylenowego monoetylowy eter
Hydroksypropyloceluloza
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko tabletki o mocy 16 mg + 12,5 mg)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko tabletki o mocy 16 mg + 12,5 mg)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.

8 mg + 12,5 mg: 14, 28 i 56 tabletek.

16 mg + 12,5 mg: 14, 28, 56 i 98 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg + 12,5 mg – 23754

16 mg + 12,5 mg - 23755

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

17.02.2017

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

22.05.2020