

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cazacombi, 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 153,22 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 10,5 mm x 5,5 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cazacombi jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane cylazaprylem stosowanym w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Cazacombi to jedna tabletki (5 mg cylazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) podawana raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wymagających jednoczesnego podawania leków moczopędnych, zaleca się stosowanie z cylazaprylem diuretyków pętlowych zamiast diuretyków tiazydowych. W związku z tym, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z marskością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby wymagających leczenia cylazaprylem i hydrochlorotiazydem, wymagane jest ostrożne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych, ze względu na możliwość wystąpienia znacznego niedociśnienia u pacjentów z marskością wątroby leczonych standardowymi dawkami inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja leczenia skojarzonego cylazaprylem i hydrochlorotiazydem były podobne u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów z

nadciśnieniem tętniczym, chociaż dane farmakokinetyczne wykazują u pacjentów w podeszłym wieku zmniejszony klirens obu substancji czynnych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego powodu, nie zaleca się podawania produktu leczniczego Cazacombi w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cazacombi należy przyjmować raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Cazacombi można przyjmować przed posiłkiem lub po posiłku, ponieważ spożycie pokarmu nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na jego wchłanianie.

Tabletek nie należy żuć ani rozkruszać, należy je połykać, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na inne inhibitory ACE, diuretyki tiazydowe lub sulfonamidy;
- Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE;
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub bezmocz;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cazacombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży. Tiazydy przenikają przez łożysko i mogą wiązać się z wystąpieniem żółtaczki, małopłytkowości i zaburzeń elektrolitowych u noworodka. Zmniejszenie objętości krwi u matki także może mieć niekorzystny wpływ na perfuzję łożyska. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie produktem leczniczym Cazacombi można rozpocząć wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas podawania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Inhibitory ACE mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, szczególnie na początku leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego jest największe u pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron, tak jak w przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego lub innych przyczyn hipoperfuzji nerek, niedoboru sodu lub objętości wewnątrznaczyniowej lub wcześniejszego leczenia innymi lekami rozszerzającymi

naczynia krwionośne. Wszystkie te stany mogą współistnieć, zwłaszcza w przypadku ciężkiej niewydolności serca.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy położyć na plecach i uzupełnić objętość płynów. Podawanie cylazaprylu można kontynuować po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej, lecz w razie utrzymywania się niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub przerwać jego stosowanie.

U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod nadzorem medycznym, od małej dawki początkowej i ostrożnie ją zwiększać. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobą mózgowo-naczyniową, u których niedociśnienie tętnicze może spowodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub mózgu.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m². U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dawkowanie cylazaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego.

Inhibitory ACE posiadają ustalone działanie nefroprotektoryjne, ale mogą powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek, niezależnie od tego, czy było to spowodowane obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, ciężką zastoinową niewydolnością serca, niedoborem objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremią czy podawaniem dużych dawek leków moczopędnych lub leków z grupy NLPZ. Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE od bardzo małych dawek oraz ostrożne zwiększanie ich dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie powstawania angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone powstawanie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, skutkując zmniejszeniem ciśnienia przesączania kłębuszkowego. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego powodu, u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli wystąpi niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Leczenie inhibitorami ACE wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego z częstością 0,1-0,5%. Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem inhibitorów ACE może objawiać się nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku lub ostrym obrzękiem jamy ustnej i gardła oraz niedrożnością dróg oddechowych, które wymagają nagłej pomocy i mogą zagrażać życiu. Obrzęk naczynioruchowy jelit jest odmianą, mającą tendencję do występowania w

ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko obrzęku naczynioruchowego wydaje się być większe u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być w grupie zwiększonego ryzyka.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki cylazaprylu. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Anafilaksja

Hemodializa

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69), leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje anafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego, np. jadem os lub pszczoł występowały reakcje anafilaktyczne. Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy odstawić cylazapryl i nie zastępować go beta-adrenolitykiem.

Zaburzenia dotyczące wątroby

U pacjentów leczonych cylazaprylem opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wartości badań czynności wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy. U pacjentów, u których wystąpiła żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Cazacombi i rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia, leczenie cylazaprylem należy rozpocząć od małej dawki i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z wodobrzuszem.

Stosowanie tiazydów u pacjentów z marskością wątroby może przyspieszać encefalopatię wątrobową, wynikającą z niewielkich zmian równowagi wodno - elektrolitowej.

Neutropenia

Leczenie zarówno tiazydami jak i inhibitorami ACE było rzadko związane z neutropenią i agranulocytozą, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub kolagenozą naczyń oraz u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Zaleca się okresowe oznaczanie liczby leukocytów u tych pacjentów.

Stężenie potasu w surowicy

U wszystkich pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cazacombi należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy i czynność nerek.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (również substytuty soli), lub u pacjentów przyjmujących inne substancje czynne wpływające na zwiększenie poziomu potasu w surowicy (np. heparynę, leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub kotrimoksazol znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza antagonisty aldosteronu lub blokery receptora angiotensyny), może wystąpić hiperkaliemia. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie wspomnianych powyżej substancji, należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Tiazydy zwiększają wydalanie potasu i mogą powodować hipokaliemię. Hipokaliemia może również wystąpić u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cazacombi, chociaż jej ryzyko jest mniejsze niż u pacjentów otrzymujących tiazydy w monoterapii. Tiazydy mogą również powodować hiponatremię i odwodnienie. Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub przyjmujących małą ilość sodu/soli i u osób w podeszłym wieku. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, więc należy je odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Cukrzyca

Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tiazydy mogą osłabiać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny oraz mogą przyspieszać pojawienie się cukrzycy u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas rozpoczynania leczenia każdym ze składników produktu leczniczego Cazacombi.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydy mogą zwiększać stężenie kwasu moczowego w osoczu i wywoływać ostrą dnę. Dlatego należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Cazacombi u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie. Produkt leczniczy Cazacombi należy ostrożnie stosować u pacjentów z porfirią.

Zabiegi chirurgiczne / znieczulenie

Środki znieczulające, o działaniu zmniejszającym ciśnienie tętnicze, mogą powodować niedociśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Zwężenie aorty / kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki dwudzielnej, zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową), ponieważ pojemność minutowa serca nie może się zwiększyć, aby wyrównać skutki rozszerzenia naczyń krwionośnych, co może powodować ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Rasa

Inhibitory ACE są mniej skuteczne jako leki przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej. U tych pacjentów występuje również większe ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazynu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazynu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Cazacombi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazynu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazynu wystąpił ARDS.

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 nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na przerwaniu stosowania leku, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy Cazacombi zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane głównie z cylazaprylem

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności litu oraz zwiększyć już istniejące ryzyko toksyczności litu, wynikające z podania inhibitorów ACE.

Nie zaleca się stosowania cylazaprylu z litem, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Stosując produkt leczniczy Cazacombi w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać działania addytywnego.

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas
Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając cylazapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid (patrz punkt 4.4). Dlatego nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy zachować ostrożność oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)

Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć, przerywając podawanie leku moczopędnego, zwiększając ilość przyjmowanych płynów lub soli albo rozpoczynając leczenie małymi dawkami cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające/opioidy

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ) może dojść do osłabienia działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo potem.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem) może występować zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4.)

Złoto

U pacjentów jednocześnie leczonych złotem we wstrzyknięciach (tiojabłczanem sodowym złota) oraz inhibitorami ACE rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (do objawów należy zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Inne

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania cylazaprylu z digoksyną, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny i inhibitorami receptora H₂.

Interakcje związane głównie z hydrochlorotiazydem

Digoksyna

Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi, ze względu na możliwość wystąpienia, podczas leczenia produktem leczniczym Cazacombi, hipokaliemii wywołanej stosowaniem tiazydów, co może zwiększać ryzyko arytmii związanej z leczeniem digoksyną.

Leki, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”

Ze względu na ryzyko hipokaliemii, hydrochlorotiazyd powinien być podawany ostrożnie podczas jednoczesnego leczenia lekami, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”, takimi jak:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, trifluoroperazyna, sulpiryd, tiapryd, haloperydol, droperydol),
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, halofantryna, ketanseryna, pentamidyna, terfenadyna).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające

Nie należy podawać jednocześnie niedepolaryzujących leków zwiotczających, ze względu na możliwość nasilenia oraz wydłużenia działania zwiotczającego mięśnie.

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne podawanie hydrochlorotiazydu z witaminą D lub solami wapnia może powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi.

Kolestyramina/kolestypol

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne stosowanie leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperiden) może zwiększać dostępność biologiczną hydrochlorotiazydu, z powodu zmniejszonej perystaltyki oraz zmniejszonego opróżniania żołądka.

Amantadyna

Jednoczesne stosowanie amantadyny z hydrochlorotiazydem może zwiększać możliwe działania niepożądane amantadyny.

Leki cytotoksyczne (np. metotreksat, cyklofosfamid)

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i leków cytotoksycznych może zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych, zwiększając ryzyko wystąpienia mielosupresji.

Jod zawarty w środkach kontrastujących

W przypadku odwodnienia wywołanego przez hydrochlorotiazyd, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, w szczególności podczas podawania większej dawki jodu zawartego w środkach kontrastujących.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny oraz hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko pojawienia się hiperurykemii i powikłań przypominających dnę moczanową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje uszkodzenie ludzkiego płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz ma toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży jest ograniczone. Tiazydy przenikają przez łożysko i mogą być wiązane z wystąpieniem u noworodków żółtaczki okołoporodowej, małopłytkowości i zaburzeń elektrolitowych. Zmniejszenie objętości krwi matki może również wpływać negatywnie na perfuzję łożyska. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obręku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cazacombi podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Brak badań nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność skojarzenia cylazaprylu z hydrochlorotiazylem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia czasami zawrotów głowy i zmęczenia, podczas leczenia produktem leczniczym Cazacombi (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych leкови zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w monoterapii należą: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE w monoterapii.

Najczęstszym, przypisywanym leкови zdarzeniem niepożądany, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących tiazidy w monoterapii są zawroty głowy. Niektóre biochemiczne i metaboliczne zaburzenia związane z diuretykami tiazydowymi wydają się być osłabiane przez jednoczesne stosowanie cylazaprylu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u około 0,1% pacjentów leczonych tiazydami w monoterapii.

Sumaryczne ryzyko działań niepożądanych spowodowanych leczeniem lekiem zawierającym cylazapryl z hydrochlorotiazylem jest podobne do ryzyka obserwowanego u pacjentów leczonych cylazaprylem w monoterapii.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem samego cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE, samego hydrochlorotiazylu i (lub) innych diuretyków tiazydowych oraz związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych cylazaprylu z hydrochlorotiazylem, w których wzięło udział w sumie 1 097 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych cylazaprylu z hydrochlorotiazylem, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania jednego ze składników leku w monoterapii lub w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE lub innych diuretyków tiazydowych lub pochodzące z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „niezbyt często” (<1/100). Kategoria „niezbyt często” zawiera kategorię „rzadko” ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1 000) i „bardzo rzadko” (<1/10 000), które mogą pojawiać się w niektórych Charakterystykach innych produktów leczniczych.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono według częstości ich występowania w następujący sposób:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do <1/10

Niezbyt często <1/100

Działania niepożądane cylazaprylu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- niezbyt często: agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

- niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtań lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4), anafilaksja (patrz punkt 4.4), zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego

- często: ból głowy
- niezbyt często: zaburzenia smaku, niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny, neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

- niezbyt często: niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, arytmia

Zaburzenia naczyń

- często: zawroty głowy
- niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- często: kaszel
- niezbyt często: duszność, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok

Zaburzenia żołądka i jelit

- często: nudności
- niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty, zapalenie języka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- niezbyt często: nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP), cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- niezbyt często: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczycy (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- niezbyt często: kurcze mięśni, bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- niezbyt często: impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- często: zmęczenie
- niezbyt często: nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), osłabienie, zaburzenia snu

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

- częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- niezbyt często: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- niezbyt często: nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja), zespół toczniopodobny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- niezbyt często: hipokaliemia, hiponatremia, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipowolemia/odwodnienie, zasadowica metaboliczna, hiperglikemia, hiperurykemia, dna moczanowa, hipercholesterolemia (zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL), hipertriglicerydemia

Zaburzenia psychiczne

- niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

- często: zawroty głowy
- niezbyt często: stan splątania

Zaburzenia oka

- niezbyt często: zmniejszone wydzielanie łez, zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
- częstość nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia serca

- niezbyt często: arytmia

Zaburzenia naczyniowe

- niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie płuc, ostry obrzęk płuc
- bardzo rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

- często: nudności
- niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie ślinianki, zmniejszony apetyt, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- niezbyt często: żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- niezbyt często: wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło, pseudoporfiria, zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- niezbyt często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- niezbyt często: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- często: zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas rozpoczynania leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka może pojawić się niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek występują najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, zwężeniem tętnicy nerkowej, występującymi wcześniej zaburzeniami nerek lub zmniejszeniem objętości płynów krążących (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niedokrwienia mózgu, przemijającego napadu niedokrwiennego i udaru niedokrwiennego, rzadko obserwowane podczas leczenia inhibitorami ACE, mogą być związane z niedociśnieniem u pacjentów z chorobą mózgowo-naczyniową jako chorobą zasadniczą. Podobnie, niedokrwienie mięśnia sercowego może być związane z niedociśnieniem u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca jako chorobą zasadniczą.

Hipokaliemia może pojawić się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cazacombi, jednakże nie występuje ona tak często jak u pacjentów leczonych tiazydami w monoterapii.

Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub małą podażą sodu (soli) i u osób w podeszłym wieku.

U wszystkich pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cazacombi należy monitorować stężenia elektrolitów i czynność nerek.

Często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym jest ból głowy, pomimo tego, że częstość jego występowania jest większa u pacjentów przyjmujących placebo, niż u tych otrzymujących cylazapryl+hydrochlorotiazyd.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypisywanych cylazaprylowi, występujących u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (cylazapryl+hydrochlorotiazyd), może się różnić od częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących cylazapryl w monoterapii. Przyczynami mogą być: (i) różnice pomiędzy docelowymi populacjami leczonymi cylazaprylem z hydrochlorotiazydem i cylazaprylem, (ii) różnice w dawce cylazaprylu i, (iii) specyficzne działanie leczenia skojarzonego.

*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

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

U osób predysponowanych (np. z rozrostem gruczołu krokowego) przedawkowanie hydrochlorotiazydu może spowodować ostre zatrzymanie moczu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Zalecane leczenie przedawkowania produktem leczniczym Cazacombi polega na podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylną podanie katecholamin.

W razie bradykardii opornej na leczenie zaleca się wszczęcie rozrusznika serca. Należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Jeśli wskazane, cylazaprylat, czynna postać cylazaprylu, może być częściowo usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmaceutyczna: inhibitory ACE i leki moczopędne, kod ATC: C09BA08

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Cazacombi jest lekiem złożonym zawierającym dwie substancje czynne: cylazapryl i hydrochlorotiazyd. Działanie przeciwnadciśnieniowe skojarzenia cylazaprylu z hydrochlorotiazydem ma charakter addytywny, co powoduje większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym reagujących na leczenie, jak i większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego niż w przypadku poszczególnych składników stosowanych osobno.

Cylazapryl jest przekształcany do aktywnego metabolitu - cylazaprylatu, swoistego, długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), który hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez zahamowanie przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II, substancję silnie zwężającą naczynia krwionośne. W zalecanych dawkach działanie cylazaprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrzymuje się do 24 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym, który zmniejsza objętość płynów pozakomórkowych i zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi poprzez hamowanie substancji, które zwiększają wchłanianie zwrotne sodu w korowym odcinku ramienia wstępującego pętli nefronu.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie sodu i chlorków oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, przez to zwiększając diurezę i powodując działanie hipotensyjne. Stosowanie hydrochlorotiazydu zwiększa aktywność reninową osocza i wydzielanie aldosteronu, powodując zmniejszenie stężenia potasu w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzone badania cylazaprylu/hydrochlorotiazydu wykazały, że w porównaniu z placebo, skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu podawanych raz na dobę w różnych dawkach, zmniejsza

skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w 24 godziny po podaniu w stopniu, który jest zarówno statystycznie znamieny i klinicznie istotny. Połączenie różnych dawek tych leków zapewnia większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi niż którykolwiek z tych dwóch składników zastosowany osobno. U pacjentów nieodpowiadających na 5 mg cylazaprylu stosowanego w monoterapii dodanie hydrochlorotiazynu w małej dawce 12,5 mg raz na dobę znacznie poprawia reakcję na leczenie. Skojarzenie to jest skuteczne niezależnie od wieku, płci i rasy.

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

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

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

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 172 462 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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednoczesnym podaniu cylazaprylu i hydrochlorotiazynu stężenie cylazaprylatu (aktywnego metabolitu cylazaprylu) w surowicy krwi osiąga stężenie o 20% wyższe niż po przyjęciu samego cylazaprylu. Jednoczesne stosowanie cylazaprylu i hydrochlorotiazynu (przy podawaniu w postaci produktu złożonego) nie ma wpływu na biodostępność zarówno cylazaprylu, jak i hydrochlorotiazynu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Cazacombi, cylazapryl jest skutecznie wchłaniany i szybko przekształcany w drodze hydrolizy estrów do postaci czynnej - cylazaprylatu. Biodostępność cylazaprylatu powstającego po podaniu doustnym cylazaprylu wynosi około 60%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tych substancji w moczu. Maksymalne stężenie cylazaprylatu w osoczu jest osiągnięte zwykle w ciągu 2 godzin.

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Cazacombi hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 godzin po podaniu. Biodostępność hydrochlorotiazidu po podaniu doustnym wynosi około 65%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tej substancji w moczu.

Wartości AUC zwiększają się proporcjonalnie dla cylazaprylatu i hydrochlorotiazidu wraz ze zwiększającymi się dawkami cylazaprylu i hydrochlorotiazidu w produkcie zawierającym skojarzenie tych leków. Zwiększanie dawek składnika, jakim jest hydrochlorotiazyd, nie powoduje zmiany parametrów farmakokinetycznych cylazaprylatu. Równoczesne stosowanie cylazaprylu i hydrochlorotiazidu nie ma wpływu na biodostępność cylazaprylu ani hydrochlorotiazidu. Podawanie cylazaprylu i hydrochlorotiazidu z pokarmem opóźnia T_{max} cylazaprylatu o 1,5 godziny i zmniejsza jego C_{max} o 24%, jak też opóźnia T_{max} hydrochlorotiazidu o 1,4 godziny i zmniejsza C_{max} o 14%, bez wpływu na ogólną biodostępność obu tych substancji w ocenie wartości AUC_{0-24} . To wskazuje na to, że pokarm ma wpływ na szybkość, lecz nie na zakres wchłaniania obu tych substancji.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla cylazaprylu określono od około 0,5 do 0,7 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 25% do 30%.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 65%; względną objętość dystrybucji określono na 0,5 do 1,1 l/kg.

Eliminacja

Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, ze skutecznym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, z okresem półtrwania wynoszącym od 7 do 11 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się większe stężenia cylazaprylatu w osoczu niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, gdyż w przypadku zmniejszonego klirensu kreatyniny zmniejsza się klirens leku. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek nie zachodzi eliminacja, ale hemodializa, zmniejsza stężenie zarówno cylazaprylu, jak i cylazaprylatu, choć w ograniczonym stopniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się zmniejszone wydalanie hydrochlorotiazidu przez nerki. Nerkowy klirens hydrochlorotiazidu jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. To powoduje zwiększone stężenia hydrochlorotiazidu w surowicy, które zmniejszają się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową dla wieku czynnością nerek stężenia cylazaprylatu w osoczu mogą być do 40% większe, a klirens może być o 20% mniejszy niż u pacjentów młodszych. Ograniczone dane wskazują, że klirens układowy hydrochlorotiazidu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się większe stężenia w osoczu i zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy.

Zaburzenia wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Ostra toksyczność po podaniu doustnym cylazaprylu jest mała. Średnie dawki letalne u szczurów, myszy i makaków jawańskich wynosiły powyżej 2000 mg/kg masy ciała. Ostra toksyczność u myszy po podaniu doustnym cylazaprylu nie ulegała nasileniu po skojarzeniu z hydrochlorotiazydem. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE nerki stanowiły główny cel toksyczności układowej w badaniach, dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej cylazaprylu stosowanego samodzielnie. Wyniki obejmowały zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz pogrubienie tętniczek kłębuszkowych, czasami w połączeniu z hiperplazją komórek okołokłębkowych. Zmiany te są odwracalne i stanowią konsekwencję nadmiernej aktywności farmakodynamicznej cylazaprylu, występującej wyłącznie w przypadku dawek wielokrotnie większych niż dawki terapeutyczne dla ludzi. Badania z hydrochlorotiazydem na szczurach i psach, dotyczące toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej, nie dały wyraźnych wyników, z wyjątkiem zmian dotyczących równowagi elektrolitowej (hipokaliemia). Badania dotyczące skojarzonego stosowania cylazaprylu i hydrochlorotiazydu dawały wyniki podobne do obserwowanych w badaniach z cylazaprylem stosowanym w monoterapii. Główne skutki skojarzonego stosowania leków obejmowały zmniejszenie, indukowanej przez tiazyd, utraty potasu oraz zmniejszenie aktywności motorycznej podczas stosowania dużych dawek u małp.

Kancerogenność

Brak dowodów na działanie rakotwórcze cylazaprylu u myszy i szczurów. Nie przeprowadzono testów dotyczących działania kancerogennego skojarzenia tych leków.

Mutagenność

Cylazapryl nie wykazywał żadnego działania mutagennego ani genotoksycznego w różnych testach mutagenności prowadzonych *in vitro* i *in vivo*. Skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu nie powodowało istotnych oznak potencjału mutagennego w przypadku leczenia dawką terapeutyczną.

Zaburzenie płodności

Nie przeprowadzono badań nad wpływem skojarzenia leków na wydolność w okresie około- i poporodowym oraz płodność.

Teratogenność

Cylazapryl nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i makaków jawańskich. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE obserwowano oznaki działania toksycznego na płody u szczurów. Główne wyniki obejmowały zwiększoną liczbę strat cięż przed implantacją oraz mniejszą liczbę płodów zdolnych do życia i występowały jedynie w przypadku dawki 50 mg/kg, odpowiadającej wielokrotności dawek terapeutycznych u ludzi. W przypadku dawki 5 mg/kg/dobę obserwowano nieco częstsze występowanie rozszerzenia miednicy u szczurów. Cylazapryl nie wpływa na płodność samic i samców szczurów. Brak dowodów na teratogenność skojarzenia cylazaprylu i hydrochlorotiazydu u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana
Talk
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań: 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16836

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.05.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.06.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.07.2023