

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg, tabletki

Carzap HCT, 32 mg + 25 mg, tabletki

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg, tabletki.

Każda tabletka zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Carzap HCT, 32 mg + 25 mg, tabletki.

Każda tabletka zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg.

Owalne, obustronnie wypukłe (~12 x 6 mm), niepowlekane tabletki w kolorze żółtym, z linią podziału na jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Carzap HCT, 32 mg + 25 mg.

Owalne, obustronnie wypukłe (~12 x 6 mm) niepowlekane tabletki w kolorze brzoskwiniowym, z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonymi literami „C” i „H”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Carzap HCT wskazany jest w:

- leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Carzap HCT to jedna tabletka raz na dobę.

Zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych substancji wchodzących w skład produktu leczniczego (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu leczniczego Carzap HCT. Należy dostosować dawkę kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany z monoterapii hydrochlorotiazydem. Produkt leczniczy Carzap HCT może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii lub produktu leczniczego Carzap HCT w mniejszych dawkach.

Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się zwykle w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. (Patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

##### *Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu (u tych pacjentów należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.) zalecane jest dostosowanie dawki. Stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.) (patrz punkt 4.3).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu. Stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT 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 leczniczego Carzap HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Carzap HCT może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Brak klinicznie znaczących interakcji pomiędzy hydrochlorotiazylem a pokarmem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1) lub na pochodne sulfonamidów. 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 m<sup>2</sup> pc.).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Oporna na leczenie hipokaliemia i hiperkalcemia.
- Dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

##### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

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

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

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem leczniczym Carzap HCT u pacjentów podatnych na tego typu reakcje można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek (patrz punkt 4.3).

##### *Przeszczep nerki*

Dane kliniczne dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu u pacjentów po przeszczepieniu nerki są ograniczone.

##### *Zwężenie tętnicy nerkowej*

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

##### *Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie, co opisywano w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT nie jest wskazane do momentu wyrównania tych zaburzeń.

##### *Znieczulenie ogólne i zabiegi chirurgiczne*

U pacjentów leczonych AIIIRA, w trakcie znieczulenia ogólnego i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze, spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być tak ciężkie, że konieczne będzie podanie dożylnych płynów i (lub) leków zwiększających napięcie naczyń.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ nawet niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać u nich śpiączkę wątrobową. Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)*

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznym istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo z przerostową kardiomiopatią zawężającą.

##### *Hiperaldosteronizm pierwotny*

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki obniżające ciśnienie tętnicze działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Carzap HCT w tej grupie pacjentów.

### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazydowe leki moczopędne, w tym również hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę wodną lub elektrolitową (hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia i zasadowica hipochloremiczna).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym i nieznacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd w sposób zależny od dawki zwiększa wydalanie potasu z moczem, co może prowadzić do hipokaliemii. To działanie hydrochlorotiazydu wydaje się być słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z nagłym zwiększeniem diurezy, w przypadkach spożywania niewystarczającej ilości elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i (lub) zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT z inhibitorami ACE, aliskirenem, z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli zawierającymi potas lub innymi produktami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna sodowa, kotrimoksazol znany też jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane.

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

### *Wpływ na metabolizm i układ dokrewny*

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się u pacjenta utajona cukrzyca. Ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może być związane zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawki zawartej w produkcie leczniczym Carzap HCT obserwowano jedynie minimalny wpływ. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego i mogą wywoływać dnę moczanową u pacjentów ze skłonnością do tego schorzenia.

### *Nadwrażliwość na światło*

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi nadwrażliwość na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc ekspozowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

### *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 NMSC 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 jakiegokolwiek 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).

*Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i (lub) wtórna jaskra zamkniętego kąta.*

Sulfonamidy oraz leki będące pochodnymi sulfonamidowymi mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzrocznością i ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe 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 jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. 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 (patrz punkt 4.8).

*Ostra toksyczność na układ oddechowy*

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić lek Carzap HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

*Ogólne*

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami wpływającymi na ten układ, w tym AIIRAs, może prowadzić do wystąpienia nagłego spadku ciśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną 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, jednakże wystąpienie reakcji nadwrażliwości jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano przypadki zaostrzenia lub nawrotu tocznia rumieniowego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Carzap HCT może być nasilone przez inne leki przeciwnadciśnieniowe.

*Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia lekami z grupy AIIRA podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leków z grupy AIIRA oraz, jeśli to potrzebne, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania

zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Kliniczne badania farmakokinetyczne przeprowadzono z: warfaryną, digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamidem i nifedypiną. W badaniach tych nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna sodowa, kotrimoksazol znany też jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyjają potencjalnemu kardi toksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwaritmicznych. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Carzap HCT stosowany jest z takimi lekami oraz z następującymi produktami leczniczymi, mogącymi powodować wystąpienie *torsades des pointes*:

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

Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazidu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Podobny skutek był obserwowany podczas stosowania AIIRAs. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazidu z solami litu. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRAs i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego (>3 g/dobę) oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), jednoczesne stosowanie AIIRAs oraz NLPZ zwiększa ryzyko pogorszenia czynności nerek, z możliwym wystąpieniem ostrej niewydolności nerek i wzrostem stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować takie połączenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym czasie. NLPZ osłabiają działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazidu.

Kolestypol lub kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazidu.

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

Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie wapnia w surowicy krwi, na skutek zmniejszenia jego wydalania. W razie konieczności jednoczesnego zastosowania suplementów wapnia lub witaminy D należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w zależności od niego dostosować dawkowanie.

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać działanie zwiększające stężenie glukozy we krwi, wywołane przez leki beta-adrenolityczne i diazoksydy.

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywołanych amantadyną.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

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

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędne może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na działanie amin presyjnych zwiększających ciśnienie krwi (np. adrenaliny), jednak w stopniu niewystarczającym do wykluczenia ich działania presyjnego.

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

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i zaburzeń o typie dny moczanowej.

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

*Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):*

Stosowanie leków z grupy AIIRA nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków z grupy AIIRA jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania

inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leków z grupy AIIRA oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi szkodliwe działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia narażenia na leki z grupy AIIRA od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek oraz rozwoju czaszki.

Noworodki, których matki stosowały leki z grupy AIIRA powinny być poddane ścisłej obserwacji, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz też 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować zarówno u płodu, jak i noworodka zaburzenia, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków występujących w czasie ciąży, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i przepływu łożyskowego, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

#### Karmienie piersią

##### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):*

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Carzap HCT. Zaleca się podawanie innych produktów o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Hydrochlorotiazyd w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. Tiazydowe leki moczopędne stosowane w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą zahamować wytwarzanie pokarmu. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Carzap HCT w czasie karmienia piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy uwzględnić możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Carzap HCT.

## **4.8 Działania niepożądane**

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



W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazydu, działania niepożądane były ograniczone do takich, jakie zgłaszano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazydu.

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

Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane na podstawie częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych stosowana w tabelach w punkcie 4.8: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, 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 skórna, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4)

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia i (lub) 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 oszołomienia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Rzadko	Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, wtórna ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, 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, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność oddechowa (ARDS)(patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka skórna, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

	Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty skórny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Bolesne skurcze 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 (BUN) i kreatyniny we krwi

#### *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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

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

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

### *Postępowanie po przedawkowaniu*

Nie ma żadnej informacji, dotyczącej specjalnego leczenia przedawkowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem. Jednak w wypadku przedawkowania zalecane jest następujące postępowanie.

Jeśli wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub zastosować płukanie żołądka. Jeśli wystąpią objawy niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z uniesionymi nogami. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu we wlewie dożylnym. Należy monitorować i w razie potrzeby regulować stężenie elektrolitów w

surowicy krwi oraz równowagę kwasową. Jeśli opisane postępowanie nie będzie skuteczne, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu na drodze hemodializy. Nie wiadomo do jakiego stopnia zachodzi usuwanie hydrochlorotiazydu z organizmu na drodze hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, połączenia blokerów receptora angiotensyny II (ARBs) z lekami moczopędnymi, kandesartan i leki moczopędne, kod ATC: C09DA06.

#### Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 ( $AT_1$ ).

#### Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory  $AT_1$ , silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny, ani inne układy enzymatyczne, związane zwykle ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponieważ antagoniści receptora angiotensyny II nie wywierają wpływu na rozkład kinin lub na metabolizm innych substancji, takich jak substancja P, mało prawdopodobne jest występowanie kaszlu podczas stosowania leków z tej grupy. Przeprowadzone dla kandesartanu cyleksetylu i inhibitorów konwertazy angiotensyny porównawcze badania kliniczne z grupą kontrolną wykazały, że występowanie suchego kaszlu było rzadsze u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych czy kanałów jonowych, pełniących ważną rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory  $AT_1$  powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawkach 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na zachorowalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone z 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej z 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca nie zakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI, przedział ufności 0,75-1,06,  $p = 0,19$ ).

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w kanalikach dalszych nerek i zwiększa wydzielanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki rośnie zależnie od dawki, podczas gdy wapń w dużym stopniu ulega wchłanianiu zwrotnemu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynów pozakomórkowych oraz zmniejsza pojemność minutową serca i obniża ciśnienie tętnicze. W długotrwałym leczeniu, zmniejszony opór obwodowy powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Duże badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności, spowodowanej chorobami sercowo-naczyniowymi.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addytywne działanie hipotensyjne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, Carzap HCT powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększania częstości rytmu serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Carzap HCT początek działania hipotensyjnego występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin.

Podczas ciągłego stosowania leku, pełne obniżenie ciśnienia tętniczego jest na ogół osiągane w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Carzap HCT podawany raz na dobę, zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez ponad 24 godziny, a pomiędzy kolejnymi dawkami występuje niewielka różnica między maksymalnym i minimalnym działaniem leku.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kandesartan cyleksetylu/hydrochlorotiazyd 16 mg/12,5 mg podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze i zapewniał kontrolę ciśnienia u znacząco większej liczby pacjentów niż produkt złożony zawierający losartan/hydrochlorotiazyd 50 mg/12,5 mg przyjmowany raz na dobę.

W randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą, częstość występowania działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazylu w porównaniu z produktami złożonymi zawierającymi inhibitory ACE z hydrochlorotiazylem.

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

W badaniu klinicznym (randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą równoległą) przeprowadzonym wśród 1975 randomizowanych pacjentów, których ciśnienie było niewystarczająco kontrolowane kandesartanem cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu w dawce 32 mg/25 mg wykazało znacząco większą skuteczność niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg/12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>TM</sup>ran 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.

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

Nie ma obecnie danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z chorobami nerek i (lub) nefropatią, osłabioną czynnością lewej komory serca i (lub) zastoinową niewydolnością serca i po zawale serca.

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 ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie i dystrybucja

#### *Kandesartan cyleksetylu*

Kandesartan cyleksetylu po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym, wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy ( $C_{max}$ ) osiągane jest po 3 do 4 godzinach po zażyciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

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

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa wchłanianie leku o około 15%. U pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami biodostępność może być mniejsza.

Wiązanie hydrochlorotiazidu z białkami wynosi około 60%. Rzeczywista objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg mc.

#### Metabolizm i eliminacja

##### *Kandesartan cyleksetylu*

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (CYP2C9). Przeprowadzone badania interakcji nie wykazały wpływu kandesartanu na aktywność izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4.

Na podstawie badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji *in vivo* z lekami, których metabolizm zależy od izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Okres półtrwania ( $T_{1/2}$ ) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek. Okres półtrwania kandesartanu (około 9 godzin) pozostaje niezmieniony po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazidem. Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do kandesartanu stosowanego w monoterapii.

Całkowity klirens kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$ , około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale około 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, a jego wydalanie odbywa się niemal całkowicie w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $T_{1/2}$ ) hydrochlorotiazidu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej jest wydalone z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazidu pozostaje niezmieniony (około 8 godzin) po jednoczesnym podaniu hydrochlorotiazidu z kandesartanem cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazidu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z hydrochlorotiazidem stosowanym w monoterapii.

#### Właściwości farmakokinetyczne 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. Jednakże, działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazidu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek wartości  $C_{\max}$  i AUC kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego dawkowania odpowiednio o około 50% i 70%, ale okres półtrwania w fazie eliminacji ( $T_{1/2}$ ) nie ulegał zmianie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek analogiczne zmiany  $C_{\max}$  oraz AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50 % i 110 %. Okres półtrwania kandesartanu ( $T_{1/2}$ ) w końcowej fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

U pacjentów poddawanych hemodializie farmakokinetyka kandesartanu była podobna do tej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby obserwowano wzrost średniego AUC kandesartanu o około 20% w jednym i o 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Okres półtrwania ( $T_{1/2}$ ) hydrochlorotiazydu jest wydłużony u pacjentów z niewydolnością nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie stwierdzono nowych, pod względem jakościowym, działań toksycznych produktu złożonego, różniących się od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ samego kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych.

Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. regeneracja, rozszerzenie i bazofilia kanalikowa, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, prowadzącego do zmian przepływu krwi przez nerki. Dodanie hydrochlorotiazydu nasila działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znaczenie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano szkodliwe działanie kandesartanu na płód w końcowym okresie ciąży. Leczenie uzupełniające hydrochlorotiazydem nie wywierało żadnych istotnych działań na rozwój płodu, w badaniach przeprowadzonych na szczurach, myszach lub królikach (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd w bardzo dużych stężeniach/dawkach wykazują działanie genotoksyczne. Dane z badań genotoksyczności, przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* dla kandesartanu i hydrochlorotiazydu wskazują, że kandesartan i hydrochlorotiazyd prawdopodobnie nie powodują działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie stwierdzono działania rakotwórczego kandesartanu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg:

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Kopowidon

Żelaza tlenek, żółty (E 172)

Glicerol

Magnezu stearynian

#### Carzap HCT, 32 mg + 25 mg:

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Kopowidon

Żelaza tlenek, żółty (E 172)

Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Glicerol



Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56 i 98 tabletek.

Carzap HCT, 32 mg + 25 mg

Wielkości opakowań: 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**

Brak szczególnych wymagań.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21119 (Carzap HCT, 32 mg + 12,5 mg), 21120 (Carzap HCT, 32 mg + 25 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 kwietnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2018

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

10/2024