

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candezek Combi, 8 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Candezek Combi, 8 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Candezek Combi, 16 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Candezek Combi, 16 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezyłanu.

Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezyłanu.

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezyłanu.

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezyłanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 101,95 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 211,90 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Candezek Combi, 8 mg + 5 mg, kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 3, korpus biały nieprzezroczysty, wieczko ciemno żółte, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

Candezek Combi, 8 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty z nadrukiem w kolorze czarnym CAN 8, wieczko żółte z nadrukiem w kolorze czarnym AML 10, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

Candezek Combi, 16 mg + 5 mg, kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty z nadrukiem w kolorze czarnym CAN 16, wieczko jasno żółte z nadrukiem w kolorze czarnym AML 5, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

Candezek Combi, 16 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty, wieczko białe nieprzezroczyste, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candezek Combi jest wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia zastępcza, osoby dorosłe

1 kapsułka na dobę. Pacjenci powinni stosować produkt leczniczy o mocy farmaceutycznej odpowiadającej ich poprzedniemu leczeniu kandesartanem i amlodypiną w postaci osobnych leków.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność w trakcie zwiększania dawkowania. Dostępnych jest niewiele informacji dotyczących stosowania u osób w bardzo podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz również punkt 4.4)

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lub z krańcową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15$ ml/min), jak również u pacjentów poddawanych hemodializie. Należy zachować ostrożność. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są powiązane ze stopniem niewydolności nerek, dlatego zaleca się stosować zwykłe dawkowanie. Amlodypiny i kandesartanu cyleksetylu nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Candezek Combi u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Candezek Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Candezek Combi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposoby podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Candezek Combi można zażywać niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby produkt leczniczy Candezek Combi zażywać popijając płynami.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na pochodne dihydropirydyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Zaburzenia dróg żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny);
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze;
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. duże zwężenie zastawki aortalnej);
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candezek Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest dłuższy, a wartości AUC są wyższe, zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały określone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Candezek Combi u takich pacjentów. Candezek Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej funkcjonującej nerki, którzy stosują produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów podczas stosowania kandesartanu można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Gdy kandesartan stosowany jest u pacjentów z nadciśnieniem oraz z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężkimi zaburzeniami lub z krańcową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$). U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy stopniowo dostosować, jednocześnie ściśle monitorując ciśnienie tętnicze.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Dostosowując dawkowanie kandesartanu zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w osoczu. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>265 \text{ mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Pacjenci poddawani hemodializie

Podczas dializy może występować szczególna podatność na zmiany ciśnienia tętniczego, spowodowane blokadą receptora AT1 wskutek zmniejszonej objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu należy ostrożnie zwiększać, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Hipowolemia

U pacjentów z hipowolemią i (lub) zbyt niskim stężeniem sodu, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety ograniczającej spożycie soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić niedociśnienie tętnicze wtórne, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu stany należy korygować przed podaniem kandesartanu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Candezek Combi, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać sól fizjologiczną w postaci wlewu dożylnego. Po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego leczenie można kontynuować.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i upośledza czynność nerek (aż do ostrej niewydolności nerek włącznie). Dlatego, nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeżeli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA zostanie uznane za absolutnie konieczne, leczenie powinno przebiegać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty, i powinna mu towarzyszyć często przeprowadzana ścisła kontrola czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi.

Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Inne sytuacje wiążące się z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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), stosowanie innych produktów leczniczych wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niedokrwieniem naczyniowo-mózgowym, może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania kandesartanu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i mitralnej lub z kardiomiopatią przerostową.

Dusznica bolesna niestabilna, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych potwierdzających korzyści z zastosowania produktu leczniczego Candezek Combi w dusznicy bolesnej niestabilnej oraz w trakcie, jak i miesiąc po przebytym zawale mięśnia sercowego.

Przełom nadciśnieniowy

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), częstość występowania obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę była większa, niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE w niewydolności serca

Gdy produkt leczniczy Candezek Combi stosowany jest w skojarzeniu z inhibitorem ACE, może wzrastać ryzyko działań niepożądanych, szczególnie niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz upośledzenia czynności nerek (aż do ostrej niewydolności nerek włącznie). Nie zaleca się również stosowania w skojarzeniu inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego oraz kandesartanu. Jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków powinno przebiegać pod nadzorem lekarza specjalisty, i powinna mu towarzyszyć często przeprowadzana ścisła kontrola czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi.

Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu w przypadku osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów jednocześnie stosujących inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu, i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi zdarzeniami.

Rozważając jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka. Najistotniejsze czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy uwzględnić, to:

- cukrzyca;
- zaburzenia czynności nerek;
- wiek (>70 lat);

- jednoczesne stosowanie z jednym lub z kilkoma produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementami potasu:
 - substytuty soli kuchennej zawierające potas,
 - leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym;
- zdarzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna,
- pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rabdomioliza, rozległy uraz).

U tych pacjentów należy ściśle monitorować stężenie potasu w osoczu (patrz punkt 4.5)

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów poddawanych znieczuleniu lub zabiegom chirurgicznym, u których stosowane są leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane blokadą układu renina-angiotensyna. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może mieć ciężki przebieg i może być konieczne podanie dożylnych płynów i (lub) leków obkurczających naczynia.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje pomocnicze:

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych interakcji pomiędzy obydwoma składnikami tego złożonego produktu leczniczego.

Interakcje typowe dla leków złożonych zawierających amlodypinę i kandesartan

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Do uwzględnienia podczas jednoczesnego stosowania

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Działanie hipotensyjne produktu leczniczego Candezek Combi może nasilać się podczas jednoczesnego stosowania z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze o właściwościach hipotensyjnych

Mając na uwadze właściwości farmakologiczne, można spodziewać się, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym produktu Candecek Combi: baklofen, amifostyna leki przeciwpachotyczne oraz leki przeciwdepresyjne. Ponadto, niedociśnienie tętnicze ortostatyczne może nasilać się pod wpływem alkoholu.

Kortykosteroidy (o działaniu ogólnoustrojowym)
Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z kandesartanem

Substancje czynne, które przebadano w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, złożone doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol + lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina oraz enalapryl. Nie zidentyfikowano żadnych, istotnych klinicznie, interakcji farmakokinetycznych z wymienionymi produktami leczniczymi.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne produkty lecznicze (np. heparyna), które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz innych produktów leczniczych (np. heparyny) może zwiększać stężenie potasu we krwi. W razie konieczności należy rozpocząć monitorowanie stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE zgłaszano przemijający wzrost stężenia osocznego oraz nasilenie toksycznego działania litu. Podobne działanie może wystąpić podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeżeli takie leczenie skojarzone okazuje się niezbędne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w osoczu.

NLPZ

Gdy leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (np. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3g na dobę) oraz nieselektywnymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grup AIIRA i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej, ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność stosując takie skojarzenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, oraz co jakiś czas po zakończeniu leczenia.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu, wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych,

takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (aż do ostrej niewydolności nerek włącznie), w porównaniu, gdy stosuje się jeden lek działający na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę:

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być zatem konieczne monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawkowania.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

Leki indukujące CYP3A4

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać działanie hipotensyjne.

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwuje się prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się, aby unikać jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze:

Działanie hipotensyjne amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji cyklosporyny i amlodypiny, z udziałem zdrowych uczestników jak i w innych populacjach, z wyjątkiem populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano w różnym zakresie (średnio 0% - 40%) wzrost stężenia cyklosporyny we krwi. Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę. W razie konieczności należy również zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny skutkowało 77% zwiększeniem ekspozycji na symwastatynę, w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W klinicznych badaniach interakcji, amlodypina nie zaburzała farmakokinetyki atorwastatyny, digoksyny czy warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotyczy kandesartanu

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptorów angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dane epidemiologiczne, dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży, nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Podobne ryzyko może dotyczyć antagonistów receptora angiotensyny II, chociaż brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań epidemiologicznych oceniających ryzyko dla tej grupy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze wywołuje szkodliwe działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na antagonistę receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy amlodypiny

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet ciąży.

W badaniach na zwierzętach, po zastosowaniu dużych dawek obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w ciąży zaleca się tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszego leczenia alternatywnego, oraz gdy choroba niesie ze sobą większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Dotyczy kandesartanu

Ze względu na brak dostępnych informacji, dotyczących stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Dotyczy amlodypiny

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować bądź przerwać karmienie piersią czy kontynuować bądź przerwać leczenie amlodypiną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

Dotyczy amlodypiny

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas leczenia kandesartanem sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjentów stosujących amlodypinę występują zawroty i bóle głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności, zdolność reagowania może ulec pogorszeniu. Zaleca się, aby zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Produkt złożony o ustalonych dawkach

Nie przeprowadzono badań klinicznych. Poniżej opisano działania niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania poszczególnych substancji czynnych osobno.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania jednego ze składników produktu leczniczego (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu

Candezek Combi, nawet jeżeli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Kandesartan

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie obserwowano związku pomiędzy występowaniem działań niepożądanych, a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów zmuszonych do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie otrzymującej kandesartanu cyleksetyl (3,1%), jak w grupie otrzymującej placebo (3,2%).

W zbiorczej analizie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano na podstawie częstości występowania co najmniej o 1% większej niż po zastosowaniu placebo. Zgodnie z tą definicją, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy i (lub) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy oraz zakażenie dróg oddechowych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

We wszystkich tabelach w punkcie 4.8 częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u predysponowanych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Zazwyczaj, u pacjentów otrzymujących kandesartan nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Amlodypina

Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęki i obrzęki wokół kostek, uczucie zmęczenia.

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymienione zostały począwszy od najcięższych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, wahania nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Uczucie splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca

	Niezbyt często	Arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy oraz migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	<u>Kaszel</u> , nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka oraz zaparcia)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, <u>pokrzywka</u>
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, moczenie nocne, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Zmęczenie, astenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
-----------------------	----------------	--

*najczęściej współistniejące z cholestazą

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

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 krajowego systemu zgłaszania Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 40 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące umyślnego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do silnego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego, włącznie ze wstrząsem prowadzącym do zgonu.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Dane farmakologiczne wskazują, że prawdopodobnym, głównym objawem przedawkowania kandesartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. W indywidualnych zgłoszeniach przypadków przedawkowania (rzędu nawet do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Leczenie

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze wtórne, należy wdrożyć leczenie objawowe oraz należy monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z nogami uniesionymi do góry. Jeżeli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość osocza poprzez podanie, na przykład, roztworu soli fizjologicznej. Jeżeli powyższe środki nie są wystarczające, można podać sympatykomimetyki.

Kandesartanu nie da się usunąć poprzez hemodializę.

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego

monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywróceniu napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało wchłanianie amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, połączenie antagonistów receptora angiotensyny II z antagonistami kanału wapniowego;
Kod ATC: C09DB07

Produkt leczniczy Candezek Combi zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: antagonistę receptora angiotensyny II kandesartanu cyleksetyl oraz antagonistę kanału wapniowego z grupy dihydropirydyn, amlodypinę. Połączenie tych substancji wykazuje kumulatywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Kandesartanu cyleksetyl

Angiotensyna II jest podstawowym hormonem wazoaktywnym układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. Główne fizjologiczne działania angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT1).

Kandesartanu cyleksetyl jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego, jest on szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT1, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Nie wykazuje on aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), która przekształca angiotensynę I do angiotensyny II oraz powoduje rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych, porównujących kandesartan z inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetyl. Kandesartan nie wiąże się, oraz nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych pełniących istotną rolę w regulacji czynności serca oraz krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory

angiotensyny II (AT1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II, oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długo utrzymujące się, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowej tachykardii. Brak jest doniesień o ciężkim lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub o efekcie z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze, niezależnie od dawki, jest na ogół osiąganę w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wskazują, że średnie dodatkowe działanie hipotensyjne po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można się spodziewać ponadprzeciętnego działania. Kandesartanu cyleksetyl stosowany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny, z niewielką różnicą pomiędzy efektem maksymalnym i minimalnym w danym przedziale dawkowania.

Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz tolerancję kandesartanu i losartanu porównano w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 1268 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, oraz 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu z hydrochlorotiazydem występuje addytywny efekt hipotensyjny. Silniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również wtedy, gdy kandesartanu cyleksetyl stosowany jest w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie hipotensyjne produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabiej zaznaczone niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5 165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras (14,4/10,3 mmHg w porównaniu do 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Kandesartan zwiększa nerkowy przepływ krwi i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej, albo, gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracji zmniejszają się, zwiększa go. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią, wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem zmniejszyło się wydalenie albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8-16 mg (średnia dawka 12 mg), na zachorowalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4 937 pacjentów w podeszłym wieku (w wieku od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, poddanych obserwacji średnio przez 3,7 roku (ang: *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacjenci otrzymywali kandesartanu cyleksetyl lub placebo oraz dodatkowo,

jeżeli było to konieczne, inny lek przeciwnadciśnieniowy. W grupie pacjentów otrzymujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca, które nie prowadziły do zgonu), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów otrzymujących kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06; $p=0,19$).

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem 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) zachorowalność oraz śmiertelność w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, 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, nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) zostało 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 porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek), w porównaniu do grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyn (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie został w pełni ustalony. Niemniej, amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

1. Amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowite opory obwodowe (*afterload*), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstota akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zużycie energii przez mięsień serca i zmniejsza zapotrzebowanie na tlen.

2. Prawdopodobnie, mechanizm działania amlodypiny obejmuje również rozszerzanie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez okres 24 godzin. Z powodu opóźnionego początku działania, amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia. U pacjentów z dusznicą, podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych, a także konieczność zastosowania tabletek triazotanu nitrogliceryny.

Podawanie amlodypiny nie wiązało się z żadnymi metabolicznymi działaniami niepożądanymi lub zmianami w stężeniu lipidów w osoczu, jest odpowiednia dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia stanu klinicznego chorych, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE), zaprojektowanym do oceny zastosowania u chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA digoksyny, leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało śmiertelności ani łącznie śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca.

W długookresowym badaniu kontynuacyjnym, z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną ilością zgłoszeń dotyczących wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Randomizowane badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (badanie morbidity-mortality), w celu porównania nowych terapii: amlodypina 2,5-10 mg/dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynopryl 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym - chlortalidon w dawce 12,5-25 mg/dobę, u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia serca lub udar w wywiadzie w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania lub udokumentowana miażdżyc naczyń (51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), HDL-C<35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca potwierdzony w badaniu EKG lub ECHO (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone zgonem przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) $p=0,65$.

Dla drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Niemniej jednak, nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności, biorąc pod uwagę wszystkie przyczyny zgonu, u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kandesartanu cyleksetylu

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartanu cyleksetyl zostaje przekształcony do substancji czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po doustnym podaniu w postaci roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu w postaci kapsułek w porównaniu do roztworu podanego doustnie wynosi około 34%, i charakteryzuje się bardzo małą zmiennością. Zatem szacowana całkowita biodostępność kapsułki wynosi 14%. Średnia wartość maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) osiągana jest po 3-4 godzinach od przyjęciu kapsułki. Stężenie kandesartanu w surowicy, w przedziale dawek terapeutycznych, wzrasta liniowo wraz ze wzrostem dawki. Nie zaobserwowano związanych z płcią różnic w farmakokinetyce kandesartanu. Przyjmowanie posiłków nie wpływa istotnie na wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w osoczu względem czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu usuwany jest na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wskazują na brak wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane pochodzące z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie powinny wystąpić interakcje z lekami, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Podanie dawek wielokrotnych nie prowadzi do kumulacji kandesartanu.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., przy klirensie nerkowym wynoszącym około 0,19 ml/min/kg mc. Eliminacja nerkowa kandesartanu odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym dawki kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnych metabolitów, podczas gdy około 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości parametrów C_{max} i AUC dla kandesartanu są zwiększone odpowiednio o około 50% i 80%, w porównaniu do młodszych pacjentów. Jednakże działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość występowania działań niepożądanych są podobne

po podaniu danej dawki kandesartanu u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, wartości parametrów C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, natomiast wartość $T_{1/2}$ nie zmienia się, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Parametry te u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmieniały się odpowiednio o 50% i 110%. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji kandesartanu był w przybliżeniu dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne. W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, średnia wartość AUC kandesartanu była większa o około 20% w jednym i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza: po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że prawie 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza. Przyjmowanie pokarmów nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. 10% leku w postaci niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalone w moczu.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu u osób w podeszłym wieku jest podobny, jak u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Wzrost wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca był zgodny z przewidywaniami dla tej grupy wiekowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne dotyczące poszczególnych składników złożonego produktu leczniczego przedstawiono poniżej.

Kandesartan:

Brak dowodów wskazujących na zaburzenia ogólnoustrojowe lub toksyczność wobec narządów docelowych po zastosowaniu dawek istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania u myszy, szczurów, psów i małp, kandesartan w dużych dawkach wpływał na nerki i parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował obniżenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Kandesartan wpływał na nerki (powodując m.in. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych; zwiększone stężenie osocze mocznika i kreatyniny), co może być wtórne do działania obniżającego ciśnienie tętnicze, prowadzącego do zmian w przepływie nerkowym. Ponadto, kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że zmiany te zostały spowodowane działaniem farmakologicznym kandesartanu. W zakresie terapeutycznych dawek kandesartanu u ludzi rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć żadnego znaczenia.

W zaawansowanej ciąży obserwowano szkodliwe działanie na płód (patrz punkt 4.6).

Dane z badania mutagenyzy *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że kandesartan w warunkach stosowania klinicznego nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej.

Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze.

Amlodypina

Szkodliwy wpływ na rozród

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Wpływ na płodność

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów przez 30 dni podawano bezytan amlodypiny w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Karcynogeneza, mutagenyza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów. W badaniach mutagenności nie stwierdzono zmian związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 g.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karmeloza wapniowa

Makrogol typ 8000

Hydroksypropyloceluloza / typ: EXF (250-800 cP (dla roztworu 10%))

Hydroksypropyloceluloza / typ: LF (65-175 cP (dla roztworu 5%))

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki (8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg)

Żółcień chinolinowa (E104)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 5 mg)

Żółcień chinolinowa (E104)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 10 mg)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Tusz (8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg):

Szelak (E904)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA-Aluminium-PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23187 - 8 mg + 5 mg
Pozwolenie nr 23188 - 8 mg + 10 mg
Pozwolenie nr 23189 - 16 mg + 5 mg
Pozwolenie nr 23190 - 16 mg + 10 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.02.2025