

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carzap HCT, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Carzap HCT, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Carzap HCT, 8 mg + 12,5 mg, tabletki: Każda tabletki zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Carzap HCT, 16 mg + 12,5 mg, tabletki: Każda tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Carzap HCT, 8 mg + 12,5 mg, zawiera 111,43 mg laktozy.

Carzap HCT, 16 mg + 12,5 mg, zawiera 103,83 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Carzap HCT 8 mg + 12,5 mg: Okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczeniem CH/8 oraz linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki ok. 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Carzap HCT 16 mg + 12,5 mg: Okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczeniem CH/16 oraz linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki ok. 8 mm.

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, którego nie można uregulować stosując monoterapię kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych substancji wchodzących w skład produktu leczniczego (kandesartanu cyleksetylu lub 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 monoterapii hydrochlorotiazydem na podawanie produktu leczniczego Carzap HCT. 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 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 (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 m² 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 m² 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 hydrochlorotiazydem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub 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 m² 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 zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (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 (AIIRAs), 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 wystąpić może 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 poprawy stanu pacjenta.

Narkoza i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA), w trakcie narkozy i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze, spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być tak ciężkie, że konieczne będzie podanie dożylnych płynów i (lub) leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, tiazydy 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 hemodynamicznie 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. Tiazydy, w tym również hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę wodno-elektrolitową (hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia i alkaloza hipochloremiczna).

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

Hydrochlorotiazyd w sposób zależny od dawki zwiększa wydalanie potasu z moczem, co może prowadzić do hipokaliemii. Działanie hydrochlorotiazydu jest 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 jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT z inhibitorami ACE, aliskirenem, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami 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 hipomagnezacji.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki preparatów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się u pacjenta utajona cukrzyca. Zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów może być związane ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. 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 NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

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

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

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową 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).

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.

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 antagonistami receptora angiotensyny II, może spowodować silną hipotensję, azotemię, skąpomocz lub, rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, jednakże wystąpienie reakcji nadwrażliwości jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

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

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

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 X i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Nie należy rozpoczynać leczenia lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne 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 leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

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 lekami antykoncepcyjnymi (tj. etynyloestradiol z lewonorgestrellem), 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, preparatów przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej penicyliny G, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap HCT z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami 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 kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwarrytmicznych. 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 częstoskurczu typu: *torsades des pointes*:

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II 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 antagonistów angiotensyny II 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 hydrochlorotiazydu.

Kolestypol lub cholestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

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 i witaminy D należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w zależności od niego dostosować dawkowanie.

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

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

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywołanych amantadyną.

Tiazydy 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 diuretykami tiazydowymi 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 zwiększających ciśnienie krwi (np. adrenaliny), jednak w stopniu niewystarczającym do wykluczenia ich działania.

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 przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leków z grupy AIIRA oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (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.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki stosowały leki z grupy AIIRA, 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 barierę łożyskową. 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 i 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, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

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 zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków i wcześniaków.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. Tiazydowe leki moczopędne stosowane w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą zahamować wytwarzanie mleka. 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 i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub 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, 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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/ 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 skórna, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i układu moczowego:	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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie „pustki” w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Rzadko	Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Częstość 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 i zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (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	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka zastoinowa)
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	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i układu moczowego:	Często	Cukromocz
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka
Obserwacje	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 181 C, 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 niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), powrót pacjentów 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, niemiarkowa komorowa, uspokojenie/osłabienie świadomości i kurcze mięśni.

Postępowanie po przedawkowaniu

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

Jeśli wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub zastosować płukanie żołądka. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze 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 soli 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, blokery receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09D A06.

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 lub umiarkowanym 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 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI, przedział ufności 0,75-1,06, $p = 0,19$).

Hydrochlorotiazyd hamuje wchłanianie zwrotne sodu, głównie w dystalnych kanalikach 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 zachorwalności i śmiertelności, spowodowanej chorobami sercowo-naczyniowymi.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addytywne działanie hipotensyjne.

U pacjentów z nadciśnieniem, kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem działanie hipotensyjne pojawia się zazwyczaj w ciągu 2 godzin.

Podczas ciągłego stosowania leku, pełne obniżenie ciśnienia tętniczego jest na ogół osiąganym w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się nawet podczas długotrwałego leczenia. Przyjmowanie kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem raz na dobę, zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez ponad 24 godziny, a w przerwie pomiędzy kolejnymi dawkami występuje niewielka różnica między działaniem maksymalnym leku i działaniem tuż przed podaniem kolejnej dawki. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 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 z hydrochlorotiazylem 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 znaczącą większą skuteczność niż poszczególne substancje składowe stosowane pojedynczo.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, równoległym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 1975 randomizowanych pacjentów niewystarczająco kontrolowanych hipotensyjnie przez stosowanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg skutkowało wzmocnionym obniżeniem 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 TelmistaTan 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 dostępnych danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z chorobami nerek/nefropatią, zmniejszoną czynnością lewej komory serca/zastoinową niewydolnością serca i po zawale.

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}) występuje 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 znacznym obrzękiem biodostępność może być mniejsza.

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

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (przez izoenzym CYP2C9). Przeprowadzone badania interakcji nie wykazały wpływu kandesartanu na aktywność izoenzymów CYP2C9 lub 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 hydrochlorotiazylem. 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, 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}C , około 26% dawki jest wydane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Hydrochlorotiazyd

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

Właściwości farmakokinetyczne u szczególnych grup 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 z hydrochlorotiazylem 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 końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) nie ulegał zmianie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek C_{\max} oraz AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50 % i 110 %. Końcowy okres półtrwania kandesartanu ($t_{1/2}$) 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 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 zależnych od 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 znacznie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano toksyczne działanie kandesartanu na płód w końcowym okresie ciąży. Leczenie uzupełniające hydrochlorotiazidem 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 wysokim stężeniu/dawkach wykazują działanie genotoksyczne. Dane z badań genotoksyczności, przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* dla kandesartanu i hydrochlorotiazydu wskazują, że kandesartan prawdopodobnie nie powoduje działania mutagennego lub klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie stwierdzono działania rakotwórczego kandesartanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza (300 – 600 cps)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19873 (Carzap HCT, 8 mg + 12,5 mg), 19874 (Carzap HCT, 16 mg + 12,5 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 marzec 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2025