

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde
Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka zawiera 180 mg laktozy jednowodnej i 0,09 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka zawiera 180 mg laktozy jednowodnej, 0,04 mg azorubiny (E 122) i 0,34 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki twarde
Twarda kapsułka żelatynowa w rozmiarze "0" z białym korpusem z czarnym nadrukiem „1”, pomarańczowym wieczkiem z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona proszkiem w kolorze białym do białawego.

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułka twarda
Twarda kapsułka żelatynowa w rozmiarze "0" z białym korpusem z czarnym nadrukiem „2”, czerwonym wieczkiem z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona proszkiem w kolorze białym do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, w ramach leczenia zastępczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane za pomocą skojarzenia kandesartanu

cyleksetylu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu (HCT), przyjmowanych jednocześnie w takich dawkach, jak zawarte w produkcie leczniczym o złożonym składzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz to 1 kapsułka na dobę.

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Dostosowanie dawki, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone wyłącznie z użyciem leków jednoskładnikowych. Po określeniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na nowe skojarzenie stałych dawek.

Pacjenci z ciśnieniem kontrolowanym stałymi dawkami kandesartanu cyleksetylu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanymi w tym samym czasie mogą zostać przestawieni na lek Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz zawierający te same dawki składników.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

Stosowanie leku Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku:

Szczególność ostrożności należy zachować u osób w podeszłym wieku ze względu na podatność tej grupy na zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Dawkę należy zwiększać ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania leku Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się okresową kontrolę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Kapsułki nie należy żuć i należy ją przyjmować o tej samej porze każdego dnia.

Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny, substancje aktywne z grupy sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie niedociśnienie
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna wysokiego stopnia)
- Hipowolemia
- Niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po przebytym ostrym zawale serca
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- Bezmocz

- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza, stan przedśpiączkowy związany z zaburzeniami czynności wątroby (*precoma hepaticum*)
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia i hiperkalcemia
- Objawowa hiperurykemia i (lub) dna moczanowa
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zmniejszonej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Zaburzenia czynności nerek

Tak jak po zastosowaniu innych produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u wrażliwych pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem można spodziewać się zmian czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty i pod warunkiem częstego, ścisłego monitorowania czynności nerek, stężenia elektrolitów, kreatyniny i ciśnienia krwi. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie poddaje się dializie. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować stężenie elektrolitów i mocznika w surowicy krwi.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazylu bardzo rzadko notowano 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 hydrochlorotiazylu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu wystąpił ARDS.

Przeszczepienie nerki

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA, ang. *angiotensin II receptor antagonists*), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy prowadzącej do jedynej nerki.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem do czasu wyrównania tego stanu.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

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

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (obturacyjna kardiomiopatia przerostowa)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub z kardiomiopatią przerostową z obturacją.

Zaburzenia czynności wątroby

Leki tiazydowe należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydłużony jest okres półtrwania amlodypiny i wartości AUC są zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Leczenie amlodypiną należy więc rozpoczynać od najmniejszej z zakresu zalecanych dawek i zachować ostrożność, zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne stopniowe zwiększanie dawki i uważna obserwacja.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia amlodypiną pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), zanotowano większą częstość występowania obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które hamują układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się u nich stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia elektrolitowe

Należy w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy. Leki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię i zasadowicę hipochloremiczną). Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może powodować przejściowe, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać hiponatremię lub nasilić występującą hiponatremię. W pojedynczych przypadkach obserwuje się hiponatremię, której towarzyszą objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Przed rozpoczęciem leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy wyrównać stężenie sodu i (lub) odwodnienie.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu w moczu w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazydu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, spożywających niewystarczającą ilość elektrolitów i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon

adrenokortykotropowy (ACTH, ang. *adrenocorticotropic hormone*).

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

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

Działanie na metabolizm i układ dokrewny

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

Hemodializa

Podczas hemodializy ciśnienie tętnicze krwi może szczególnie silnie reagować na blokadę receptora AT₁ na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu cyleksetylu należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, starannie kontrolując ciśnienie tętnicze.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi u pacjenta, zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, sulfonamid, może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych opartych na danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka wystąpienia 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 (HCT). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCT.

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, takich 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).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zwiększanie dawki powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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.

Uwagi ogólne

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym. 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 współistniejącą chorobą nerek w tym zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami wpływającymi na ten układ, w tym antagonistami receptora angiotensyny AIIIRA, może spowodować nagłe niedociśnienie tętnicze, azotemię, skąpomocz lub, rzadziej, ostrą niewydolność nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez nich, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z takim wywiadem.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano zaostrzenie lub aktywację tocznia rumieniowatego układu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia AIIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Azorubina (E 122) i żółcień pomarańczowa (E 110)

Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12.5 mg, kapsułki twarde, zawiera żółcień pomarańczową (E 110), a Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12.5 mg kapsułki twarde, zawiera azorubinę (E 122) i żółcień pomarańczową (E 110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi dla produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz. Z tego względu, w punkcie

tym przedstawiono jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, które znane są dla każdej z substancji czynnych z osobna.

Istotne jest jednak, aby wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki lub leki przeciwdepresyjne.

Potencjalne interakcje związane z kandesartanem cyleksetylu

W farmakokinetycznych badaniach klinicznych oceniano następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol z lewonorgestrellem), glibenklamid, nifedypinę i enalapryl. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli to wskazane (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu RAA przez leki z grupy AIIRA, inhibitory ACE lub aliskiren

W badaniach klinicznych wykazano, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takimi jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zmniejszona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE notowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Podobny skutek może mieć zastosowanie leków z grupy AIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Gdy leki z grupy AIIRA stosowane są jednocześnie z NLPZ (niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) (takimi jak wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz nieselektywne NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grupy AIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz ryzyko zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym zmniejszeniem wydolności nerek. Skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Potencjalne interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybiczne, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być zatem konieczna kontrola kliniczna i dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas, jak i po zakończeniu stosowania amlodypiny razem z

induktorami CYP3A4, szczególnie silnymi (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejpfruty

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkalemii zaleca się unikanie jednoczesnego podania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny obniżające ciśnienia tętnicze wzmacnia działanie obniżające ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny):

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

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników ani w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (zakres 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy kontrolować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna

Jednoczesne, wielokrotne podanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Potencjalne interakcje związane z hydrochlorotiazylem

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Działanie hydrochlorotiazylem zmniejszające stężenie potasu (patrz punkt 4.4) może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych diuretyków kaliuretycznych, środków przeczyszczających, kortykosteroidów, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej penicyliny G lub pochodnych kwasu salicylowego).

Lit

Leki tiazydowe zmniejszają wydalanie litu przez nerki. Podczas jednoczesnego stosowania litu i leków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności.

Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia jego wydalania. Jeżeli zachodzi konieczność suplementacji wapnia, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Żywiec kolestyramina i kolestypol

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana lekami tiazydowymi może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Produkty lecznicze, na działanie których mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz i leków, na działanie których mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydów naparstnicy i leków przeciwartmicznych) oraz następujących leków mogących wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórych leków przeciwartmicznych) zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy oraz wykonanie badania EKG, ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpchotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne leki, np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdpresyjne, przeciwpchotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność (patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Leki przeciwpcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zajść konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4).

Metformina

Należy zachować ostrożność stosując metforminę ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niselektywne NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu, jeśli są przyjmowane jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu hydrochlorotiazydu i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu może być nasilane przez tiazydowe leki moczopędne.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy, dlatego może być konieczna modyfikacja dawki produktów leczniczych, które powodują zwiększone wydalanie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może spowodować częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna

Leki tiazydowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Salicylany

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów hydrochlorotiazyd może nasilać ich toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego hydrochlorotiazydem i metyldopą.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykემii i powikłań typu dny moczanowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4.).

Antagonisty receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), takich jak kandesartan cyleksetylu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań

epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne oceniające czynność nerek i czaszkę.

Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować pod kątem niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować u płodu i noworodka takie działania, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

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

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację. Amlodypina również przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartelowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Nie wiadomo, czy kandesartan cyleksetylu przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Kandesartan cyleksetylu nie miał negatywnego wpływu na płodność u szczurów.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych, takimi jak amlodypina, obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych na płodność samców (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie wykazywał wpływu na płodność i zapłodnienie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia

pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania poszczególnych substancji czynnych przedstawiono zgodnie z następującą częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)			Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych	Często		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo rzadko		
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko		Bardzo rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość		Bardzo rzadko	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			Częstość nieznana
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne		Bardzo rzadko	
	Reakcje nadwrażliwości			Bardzo rzadko

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Bardzo rzadko		
	Hiponatremia	Bardzo rzadko		Niezbyt często
	Hiperglikemia		Bardzo rzadko	Często
	Hipokaliemia, hiperurykemia, zwiększenie stężenia lipidów w surowicy (zwłaszcza w leczeniu dużymi dawkami)			Często
	Hipomagnezemia, hiperkalcemia, zasadowica hipochloremiczna, hipofosfatemia			Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja		Niezbyt często	Rzadko
	Zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność		Niezbyt często	
	Splątanie		Rzadko	
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność		Często	
	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego,	Często	Często	Rzadko
	zawroty głowy pochodzenia obwodowego (łac. <i>vertigo</i>)	Często		
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często	Często
	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica		Niezbyt często	
	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa		Bardzo rzadko	
	Zaburzenia pozapiramidowe		Częstość nieznana	
	Parastezje		Niezbyt często	Rzadko

Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia		Często	Rzadko
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny		Niezbyt często	
Zaburzenia serca:	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)		Niezbyt często	Rzadko
	Kołatanie serca		Często	
	Zawał mięśnia sercowego		Bardzo rzadko	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy		Często	
	Niedociśnienie		Niezbyt często	
	Zapalenie naczyń krwionośnych		Bardzo rzadko	
	Niedociśnienie ortostatyczne			Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Niezbyt często	
	Duszność		Często	
	Zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc			Rzadko
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> , ARDS) (patrz punkt 4.4)			Bardzo rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo rzadko	Często	Często
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko		
	Ból brzucha, niestrawność		Często	
	Jadłowstręt (anoreksja)			Niezbyt często
	zaburzenia żołądkowo- jelitowe			Rzadko
	zaparcie			Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu wypróżnień (w tym zaparcia, biegunka)		Często	
	Biegunka	Częstość nieznana	Często	Niezbyt często
	Wymioty		Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość w jamie ustnej		Niezbyt często	
	Zapalenie trzustki		Bardzo rzadko	Rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko *	
	Nieprawidłowa czynność wątroby	Bardzo rzadko		
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną wewnątrzwątrobową		Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Wysypka, pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Często
	Świąd	Bardzo rzadko	Niezbyt często	

	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, wzmożona potliwość, osutka		Niezbyt często	
	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego (naczynioruchowy)		Bardzo rzadko	
	Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Reakcje nadwrażliwości na światło		Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka		Częstość nieznana	Bardzo rzadko
	Martwicze zapalenie naczyń			Rzadko
	Toczeń rumieniowaty skórny, reakcje przypominające skórny toczень, reaktywacja tocznia rumieniowatego skórny			Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Obrzęk kostek		Często	
	Skurcze mięśni		Często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u szczególnie wrażliwych pacjentów	Bardzo rzadko		Rzadko
	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu		Niezbyt często	
	Ostra niewydolność nerek			Częstość nieznana

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja		Niezbyt często	Rzadko
	Ginekomastia		Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk		Bardzo często	
	Zmęczenie, osłabienie		Często	
	Astenia		Często	Częstość nieznana
	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie		Niezbyt często	
	Gorączka			Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Niezbyt często	

* najczęściej współistniejące z cholestazą

Opis wybranych działań niepożądanych

Po zastosowaniu tiazydów i leków moczopędnych o strukturze zbliżonej do tiazydów notowano przypadki nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia.

Badania laboratoryjne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, w przypadku kandesartanu obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Rutynowe kontrolowanie parametrów laboratoryjnych nie jest przeważnie konieczne u pacjentów otrzymujących kandesartan. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono zależny od skumulowanej dawki związek pomiędzy hydrochlorotiazydem, a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie rozważań farmakologicznych, głównym objawem przedawkowania kandesartanu cyleksetylu może być objawowe niedociśnienie i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjenta do zdrowia

przebiegał bez zakłóceń.

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem. Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i wymagający wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca. Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest gwałtowna utrata płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować takie objawy, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, pragnienie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, nadmierne uspokojenie i (lub) zaburzenia świadomości oraz kurcze mięśni.

Leczenie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz leczenie powinno być objawowe i wspomagające.

Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od spożycia i nasilenia objawów.

Jeśli lek został przyjęty niedawno, można rozważyć płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych osób podanie węgla aktywowanego natychmiast lub do 2 godzin po spożyciu amlodypiny znacznie zmniejsza jej absorpcję.

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ sercowo-naczyniowy, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontroli objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Podawany dożylnie glukonian wapnia może być przydatny w odwracaniu skutków blokady kanału wapniowego. Należy często monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach, szybko uzupełniając sól i płyny.

Kandesartanu nie można usunąć za pomocą hemodializy. Amlodypina silnie wiąże się z białkami, dlatego dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści. Nie wiadomo w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II (ARB), inne leki złożone, kod ATC: C09DX06

Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz jest połączeniem antagoniści receptora angiotensyny II, kandesartanu cyleksetylu, antagoniści kanału wapniowego, bezytanu amlodypiny i tiazydowego leku moczopędnego, hydrochlorotiazydu. Połączenie tych składników ma addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno.

Mechanizm działania

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Jest szybko przekształcany do substancji czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estrów podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II działającym wybiórczo na receptory AT1. Angiotensyna II jest głównym hormonem wazoaktywnym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Działanie angiotensyny II obejmuje zwężenie naczyń krwionośnych, pobudzanie syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i zwrotne wchłanianie sodu przez nerki.

Kandesartan blokuje działanie angiotensyny II polegające na zwężaniu naczyń krwionośnych i wydzielaniu aldosteronu poprzez blokowanie jej wiązania z receptorem AT₁ w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i nadnerczach. Działanie kandesartanu jest niezależne od pochodzenia lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywne blokowanie receptorów angiotensyny II (AT₁) przez kandesartan powoduje zwiększenie stężenia reniny w osoczu oraz stężenia angiotensyny I i II, a także pewne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Amlodypina jest antagonistą kanału wapniowego, który hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia, do komórek serca i mięśni gładkich, przez zależne od potencjału kanały typu L. Amlodypina jest stosunkowo selektywna względem naczyń krwionośnych, wywierając większy wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Efekt działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków tiazydowych nie jest w pełni poznany. Leki tiazydowe wpływają na nerkowe mechanizmy kanalikowego wchłaniania zwrotnego elektrolitów, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, zwiększenia aktywności reninowej osocza i wydzielania aldosteronu, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W sprzężeniu renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II, a zatem jednoczesne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II zwykle odwraca utratę potasu związaną ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i rozkłada bradykininę. Nie wykazuje on wpływu na ACE i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. W kontrolowanych, badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu i inhibitory konwertazy angiotensyny, suchy kaszel występował rzadziej u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych, ani kanałów jonowych, które mają znaczenie w regulacji czynności układu sercowo - naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory AT₁ powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypina powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po przyjęciu pierwszej dawki, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia lub nadciśnienia z odbicia po nagłym przerwaniu leczenia. Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym skutecznie obniża ciśnienie krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Przewlekłe stosowanie amlodypiny nie jest związane z istotnymi zmianami częstości akcji serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek terapeutyczne dawki amlodypiny zmniejszają opór naczyniowy nerek i zwiększają stopień przesączania kłębuszkowego oraz efektywny nerkowy przepływ osocza, bez zmiany frakcji filtracyjnej lub występowania białkomoczu. Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w dystalnych kanalikach nerkowych i zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się zależnie od dawki, natomiast wapń jest resorbowany w większym stopniu.

Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu pozakomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie krwi. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest spowodowane zmniejszeniem ogólnoustrojowego oporu obwodowego, bez odruchowego zwiększenia częstości akcji serca. Brak danych wskazujących na znaczne lub nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia.

Początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu występuje przeważnie w ciągu 2 godzin. Jeśli lek podawany jest w sposób stały, pełne działanie hipotensyjne, niezależnie od dawki, uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Zgodnie z danymi z metaanalizy, średni dodatkowy efekt po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był niewielki. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można oczekiwać działania większego niż przeciętne. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednostajne zmniejszenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Minimalne obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowe/rozkurczowe) wynosiło 13,1/10,5 mmHg po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg po zastosowaniu losartanu potasowego w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia krwi 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$). Stosowanie kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazylem powoduje sumowanie się działania hipotensyjnego. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowane jest również w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (przeważnie o małej aktywności reninowej osocza) niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym u 5156 pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem rozkurczowym, zmniejszenie ciśnienia podczas leczenia kandesartanem było istotnie mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie zmienia, albo zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej, podczas gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracyjna są zmniejszone. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią, leczenie przeciwnadciśnieniowe kandesartanem cyleksetylu zmniejszało wydalanie albumin w moczu (stosunek stężenia albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% CI 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej. Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na zachorowalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi w razie konieczności. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, $p = 0,19$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, natomiast w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. W badaniach nie wykazano istotnego korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, natomiast ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki są istotne również w stosunku do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu ocenę korzyści z włączenia aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma chorobami. Badanie zostało zakończone wcześniej z powodu zwiększonego ryzyka niekorzystnych wyników. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania amlodypiny

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (*CAD, ang. coronary artery disease*) oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów - CAMELOT (ang. *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata, wśród uczestników badania 663 osoby otrzymywały amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 osoby otrzymywały enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną wiązało się z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z CAD.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT					
<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>				<u>Porównanie amlodypiny wobec placebo</u>	
Efekt	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Poszczególne elementy</u>					

Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Skróty: TIA (ang. *transient ischemic attack*) – przemijający napad niedokrwienności

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania hydrochlorotiazydu

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono kumulacyjny, zależny od dawki związek między stosowaniem hydrochlorotiazydu a nieczerniakowymi nowotworami złośliwymi skóry (NMSC). Do jednego badania włączono populację obejmującą 71 533 przypadki raka podstawnokomórkowego (BCC) i 8629 przypadków raka kolczystokomórkowego (SCC), którym przyporządkowano odpowiednio 1 430 833 i 172 462 przypadki z populacji kontrolnej. 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). Zaobserwowano wyraźną zależność dawka-odpowiedź zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między występowaniem nowotworu wargi (SCC) a narażeniem na hydrochlorotiazyd: 633 przypadki nowotworu wargi (SCC) przyporządkowano 63 067 przypadkom z populacji kontrolnej, posługując się strategią doboru próby z grupy 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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo skojarzenia kandesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z amlodypiną lub w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oceniano w jednym wieloośrodkowym badaniu. Po 2-tygodniowym, pojedynczo zaślepionym okresie wstępnym z użyciem placebo, pacjenci rozpoczęli 12-tygodniowy, otwarty okres dostosowywania dawki. Dawka kandesartanu cyleksetylu została zwiększona z 8 do 16 mg raz na dobę, amlodypina stosowana była w dawce 5 mg raz na dobę, a hydrochlorotiazyd 25 mg raz na dobę oraz kolejno dodawano dodatkowe leki, jeśli było to konieczne. Następnie pacjenci przeszli do końcowego 4-tygodniowego, równoległego, podwójnie zaślepiętego, randomizowanego, kontrolowanego placebo okresu odstawienia samego kandesartanu.

Łącznie zakwalifikowano 216 pacjentów. Po 2-tygodniowym okresie wstępnym przyjmowania tabletek placebo średnie ciśnienie krwi (BP) w pozycji siedzącej wynosiło 175/108 mmHg. Pod koniec 12-tygodniowego okresu dostosowywania/utrzymywania dawki średnie ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej spadło do 141/88 mmHg. Łącznie 29 pacjentów leczono kandesartanem cyleksetyłu (16 mg) oraz amlodypiną (5 mg) i hydrochlorotiazydem (25 mg). U 67 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo i u których odstawiono kandesartan, wystąpił wysoce istotny wzrost średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (13/6 mmHg) w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali przyjmowanie kandesartanu (ANCOVA, $P < 0,0001$). Stwierdzono, że kandesartan cyleksetyłu jest skutecznym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze stosowanym samodzielnie lub w skojarzeniu z amlodypiną lub amlodypiną i hydrochlorotiazydem w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Lek był dobrze tolerowany podczas trwania badania klinicznego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kandesartan cyleksetyłu

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetyłu jest przekształcany do substancji czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu wynosi około 40% po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetyłu. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po 3 do 4 godzinach od przyjęcia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie terapeutycznym. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie wpływa znacząco na wartość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC). Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią, a tylko w niewielkim stopniu eliminowany przez metabolizm w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na aktywność CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji w badaniach *in vivo* z produktami leczniczymi, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Po podaniu wielokrotnym nie dochodzi do kumulacji. Okres półtrwania kandesartanu pozostaje niezmieniony (około 9 godzin) po podaniu kandesartanu cyleksetyłu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem. Nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu po podaniu wielokrotnych dawek połączenia w porównaniu z monoterapią.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki zachodzi zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetyłu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki wydalone jest w moczu w postaci kandesartanu, 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, zaś w kale około 56% dawki stanowi kandesartan, a 10% nieaktywny metabolit.

Amlodypina

Wchłanianie i dystrybucja

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro*

wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka surowicy. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji amlodypiny z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazydu w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny II mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazydu wynosiła od 2 do 5 godzin po podaniu. Hydrochlorotiazyd w 64% wiąże się z białkami osocza, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,5-1,1 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany u ludzi i jest wydalany z moczem niemal w całości w postaci niezmienionej substancji czynnej. Około 60% dawki doustnej jest wydalone w postaci niezmienionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji hydrochlorotiazydu wynosi 10-15 godzin.

Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu, bezyłanu amlodypiny i hydrochlorotiazydu

Nie obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych między kandesartanem cyleksetylu, bezyłanem amlodypiny i hydrochlorotiazydem w badaniu interakcji farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki na czczo.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednak działanie hipotensyjne i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu występuje w podobnym czasie u osób w podeszłym wieku i u osób młodszych. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, wartości C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększyły się po wielokrotnym podaniu dawek, odpowiednio o około 50% i 70% , jednak okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) pozostał niezmieniony w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Analogiczne zmiany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Okres półtrwania kandesartanu w końcowej fazie eliminacji był wydłużony około dwukrotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów poddawanych hemodializie farmakokinetyka kandesartanu była podobna do tej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Amlodypina jest intensywnie metabolizowana do nieaktywnych metabolitów. Dziesięć procent substancji jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu

nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Dlatego u tych pacjentów amlodypina może być podawana w zwykłej dawce. Amlodypina nie poddaje się dializie. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lekkimi do umiarkowanych średnia wartość AUC dla kandesartanu zwiększała się o około 20% w jednym badaniu i o 80% w badaniu drugim (patrz punkt 4.2). Brak jest doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%. Zaburzenia czynności wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kandesartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych z potrójnym skojarzeniem kandesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozrodczość i genotoksyczność skojarzenia kandesartanu i hydrochlorotiazydu nie wykazały żadnych nowych działań toksycznych w porównaniu ze znanymi dla każdego składnika osobno. Dołączenie hydrochlorotiazydu nasilało nefrotoksyczność kandesartanu. Nie miało to znaczącego wpływu na wyniki badań rozwoju płodu u szczurów, myszy lub królików.

Kandesartan

Toksyczność ogólnoustrojowa lub toksyczność dla narządów docelowych

Brak jest danych świadczących o nieprawidłowościach ogólnoustrojowych lub toksycznego działania na narządy docelowe po zastosowaniu kandesartanu w dawkach terapeutycznych. W przedklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki oraz na parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Skutki działania kandesartanu na nerki (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego, które prowadziło do zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Rozrost i (lub) przerost komórek przykłębkowych prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego w przypadku stosowania dawek terapeutycznych kandesartanu.

Toksyczny wpływ na rozród

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość, mutageneza

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych. Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

Amlodypina

Toksyczny 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 masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (samcom przez 64 dni, a samicom 14 dni przed parowaniem) w dawkach do 10 mg/kg/dzień (8-krotność* maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m²). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

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/dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki 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 działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

Badania z użyciem hydrochlorotiazidu wykazały niejednoznaczne dowody na działanie genotoksyczne lub rakotwórcze w niektórych modelach eksperymentalnych.

Hydrochlorotiazyd nie wykazywał działania teratogennego i nie wpływał na płodność, zapłodnienie ani rozwój zarodka i (lub) płodu. Zmniejszony przyrost masy ciała u potomstwa szczurów w okresie laktacji przypisywano wysokiej dawce (15-krotność dawki stosowanej u ludzi) i moczopędnemu działaniu hydrochlorotiazidu, które w konsekwencji miało wpływ na produkcję mleka (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Karmeloza wapniowa
Makrogol (typ 8000)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki (16 mg + 5 mg + 12,5 mg)

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieczko

Żółcień pomarańczowa (E 110)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 10 mg + 12,5 mg)

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Wieczko

Azorubina (E 122)

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek, stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Opakowania po 30 lub 100 kapsułek twardych w blistrach z PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Sandoz Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50 C

02-672 Warszawa

tel. 22 209 70 00

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 28072
Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT Sandoz, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 28073

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

23.10.2023 r.

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

23.01.2025 r.