

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carditrat, 8 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Carditrat, 8 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Carditrat, 16 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Carditrat, 16 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezylanu.
Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezylanu.
Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezylanu.
Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 101,95 mg laktozy jednowodnej.
Każda kapsułka zawiera 211,90 mg laktozy jednowodnej.
Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.
Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Carditrat 8 mg + 5 mg kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar nr 3, korpus biały nieprzezroczysty, wieczko ciemnożółte, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

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

Carditrat 16 mg + 5 mg kapsułki twarde: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar nr 1, korpus biały nieprzezroczysty z czarnym nadrukiem CAN 16, wieczko jasnożółte z czarnym nadrukiem AML 5, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Carditrat jest wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest już odpowiednio kontrolowane przy zastosowaniu kandesartanu i amlodypiny podawanych jednocześnie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia zastępcza, osoby dorosłe

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Dane dotyczące pacjentów w bardzo podeszłym wieku są ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz także punkt 4.4)

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek zaleca się kontrolę stężenia potasu i kreatyniny. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15$ ml/min), jak również u pacjentów poddawanych hemodializie. Należy zachować ostrożność. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, dlatego zaleca się stosować zwykłe dawkowanie. Amlodypina i kandesartanu cyleksetyl nie są usuwane z organizmu za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Carditrat u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Carditrat jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Carditrat u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Carditrat można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmować produkt leczniczy Carditrat, popijając niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na pochodne dihydropirydyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Zaburzenia dróg żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny);
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze;

- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej znacznego stopnia)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carditrat z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u kobiet w ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania stosowania antagonisty receptora angiotensyny II, pacjentki planujące ciążę powinny otrzymać inne leczenie hipotensyjne o znanym profilu bezpieczeństwa u ciężarnych. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy niezwłocznie przerwać, a w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Carditrat u takich pacjentów. Stosowanie produktu leczniczego Carditrat jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Zaburzenia czynności nerek

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

W przypadku stosowania kandesartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15$ ml/min). U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy ostrożnie zwiększać, ściśle monitorując ciśnienie tętnicze.

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresowe badania czynności nerek, szczególnie u pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Podczas dostosowywania dawki kandesartanu zaleca się kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptora AT1 w wyniku zmniejszenia objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu należy dostosowywać ostrożnie, uważnie kontrolując ciśnienie tętnicze krwi.

Przeszczepienie nerki

Brak jest doświadczeń dotyczących stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

U pacjentów z niedoborem płynów i (lub) sodu, np. w wyniku intensywnego leczenia diuretykami, ograniczenia podaży soli w diecie, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu stany należy korygować przed podaniem kandesartanu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Carditrat, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie konieczności, podać sól fizjologiczną w postaci wlewu dożylnego. Po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego leczenie można kontynuować.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

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

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niedokrwieniem naczyniowo-mózgowym, może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych potwierdzających korzyści z zastosowania produktu leczniczego Carditrat w niestabilnej dławicy piersiowej oraz w trakcie, jak i miesiąc po przebytych zawale mięśnia sercowego.

Przełom nadciśnieniowy

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać w przyszłości ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Jednoczesne leczenie inhibitorami ACE w niewydolności serca

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), może wzrastać, gdy Carditrat jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Nie zaleca się również potrójnego skojarzenia inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu. Leczenie skojarzone należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem specjalisty i dokonywać uważnej i częstej kontroli czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

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

Hiperkaliemia

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

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka. Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:

- cukrzyca,
- zaburzenia czynności nerek,
- wiek (>70 lat),
- jednoczesne stosowanie z jednym lub z kilkoma produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementami potasu,
- substytuty soli kuchennej zawierające potas,
- leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym,
- zdarzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdomyoliza, rozległy uraz).

U tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów stosujących leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie może mieć ciężki przebieg i może być konieczne podanie dożylnie płynów i (lub) leków obkurczających naczynia.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem (patrz punkt 4.8) notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit. U tych pacjentów

występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po odstawieniu antagonistów receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Laktoza

Nie należy stosować tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego produktu złożonego.

Interakcje typowe dla skojarzenia leków

Nie przeprowadzono badań interakcji z innymi lekami.

Należy wziąć to pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Działanie hipotensyjne produktu leczniczego Carditrat może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Produkty lecznicze o właściwościach hipotensyjnych

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym produktu leczniczego Carditrat, np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki lub leki przeciwdepresyjne. Ponadto alkohol może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Kortykosteroidy (o działaniu ogólnoustrojowym)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z kandesartanem

Do związków, które przebadano w klinicznych badaniach farmakokinetycznych należą: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas oraz inne produkty lecznicze (np. heparyna), które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi

Równoczesne stosowanie diuretyków oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas oraz innych produktów leczniczych (np. heparyny) może powodować zwiększenie stężenia potasu. W razie konieczności należy rozpocząć kontrolę stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić w przypadku AIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeżeli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, zaleca się ścisłą kontrolę stężenia litu w surowicy.

NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRA z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3g/dobę) i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek, oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania skojarzenia tych leków, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Dane z badań klinicznych wskazują, 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).

Interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę:

Inhibitory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. W związku z tym konieczna może być obserwacja kliniczna i dostosowanie dawkowania.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów otrzymujących klarytromycynę z amlodypiną istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

Induktory CYP3A4

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

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć modyfikację dawki, zarówno podczas stosowania amlodypiny z innymi lekami, szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu.

Dantrolen (wlew)

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

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze:

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. W celu uniknięcia toksycznych działań takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkowanie.

Mechanistyczny cel rapamycyny (mTOR)

Inhibitory: inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na te inhibitory.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych z cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0% - 40%). Należy rozważyć kontrolę stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotyczy kandesartanu

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania stosowania AIIRA, pacjentki planujące ciążę powinny otrzymać inne leczenie hipotensyjne o znanym profilu bezpieczeństwa u ciężarnych. Po stwierdzeniu ciąży leczenie AIIRA należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na AIIRA od drugiego trymestru ciąży zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, należy poddać ścisłej obserwacji pod kątem niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy amlodypiny

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania wysokich dawek (patrz punkt 5.3).

Leczenie w czasie ciąży jest zalecane jedynie wówczas, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Dotyczy kandesartanu

Ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących stosowania kandesartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. W okresie karmienia piersią preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Dotyczy amlodypiny

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta nie jest znany. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia amlodypiną należy podejmować z uwzględnieniem korzyści dla dziecka z karmienia piersią i korzyści dla matki ze stosowania amlodypiny.

Płodność

Dotyczy amlodypiny

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niekorzystny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjentów stosujących amlodypinę występują zawroty i bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Produkt złożony o ustalonych dawkach

Nie przeprowadzono badań klinicznych. Poniżej opisano działania niepożądane obserwowane dla poszczególnych substancji czynnych.

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla każdego ze składników osobno (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu leczniczego Carditrat, nawet jeżeli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Kandesartan:

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie obserwowano związku pomiędzy występowaniem działań niepożądanych, a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń

niepożądanych był podobny w grupie kandesartanu cyleksetylu (3,1%) i w grupie placebo (3,2%).

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

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

We wszystkich tabelach w punkcie 4.8 częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie 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, 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, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów otrzymujących kandesartan zazwyczaj nie jest konieczna rutynowa kontrola parametrów laboratoryjnych. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

Amlodypina

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia to senność, zawroty głowy, bóle głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, bóle brzucha, nudności, obrzęki wokół kostek, obrzęki, uczucie zmęczenia.

W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukocytopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
	Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Często	Uderzenia gorąca

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

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

*najczęściej współistniejące z cholestazą

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament 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

Doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, mogące prowadzić do wstrząsu, zakończonego zgonem.

Rzadko zgłaszano 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. W oparciu o dane farmakologiczne można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu będą objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe i monitorować podstawowe parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z nogami uniesionymi do góry. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość osocza, podając we wlewie np. izotoniczny roztwór soli fizjologicznej. Jeśli powyższe działania nie są wystarczające, można zastosować leki sympatykomimetyczne. Kandesartanu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W przywróceniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych oraz ciśnienia tętniczego krwi, pomocny może być lek obkurczający naczynia krwionośne, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

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

Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Produkt leczniczy Carditrat zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: antagonistę receptora angiotensyny II, kandesartanu cyleksetyl, oraz antagonistę kanału wapniowego z grupy dihydropirydyn, amlodypinę.

Połączenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Kandesartanu cyleksetyl

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

Kandesartanu cyleksetyl jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany w substancję czynną, kandesartan, w procesie hydrolizy estrów podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT1, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Nie wykazuje działania agonistycznego.

Kandesartan nie hamuje aktywności ACE, przekształcającej angiotensynę I do angiotensyny II oraz powodującej rozpad bradykininy. Nie wpływa na aktywność ACE i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartanu cyleksetyl z inhibitorami ACE, u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetyl częstość występowania kaszlu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych, które mają duże znaczenie w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT1) powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowego przyspieszenia akcji serca. Żadne dane nie wskazują na występowanie poważnego lub nadmiernego niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne rozpoczyna się zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, większość działania

obniżającego ciśnienie tętnicze, niezależnie od dawki, jest na ogół osiągane w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wskazują, że średnie dodatkowe działanie hipotensyjne po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można się spodziewać ponadprzeciętnego działania. Kandesartanu cyleksetyl stosowany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny, z niewielką różnicą pomiędzy efektem maksymalnym i minimalnym w danym przedziale dawkowania.

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

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem występuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się 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 (zwykle z małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras (14,4/10,3 mmHg względem 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi przez nerki i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej, albo zwiększa go, podczas gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracyjna zmniejszają się. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią leczenie hipotensyjne przy zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu spowodowało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności (CI) 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 8-16 mg (średnia dawka 12 mg), raz na dobę, na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 osób w podeszłym wieku (w wieku 70-89 lat, z czego 21% stanowili pacjenci w wieku 80 lat lub starsi) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 3,7 roku (badanie oceniające funkcje poznawcze i rokowanie u osób w podeszłym wieku). Pacjenci otrzymywali kandesartanu cyleksetyl lub placebo w skojarzeniu z innym leczeniem hipotensyjnym, dodawanym w razie potrzeby. Ciśnienie tętnicze obniżono z wartości 166/90 do 145/80 mmHg w grupie leczonej cyleksetylem kandesartanu i z wartości 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono znaczącej statystycznie różnicy w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. poważnego incydentu sercowo-naczyniowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu niezakończonych zgonem i zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem). W grupie leczonej kandesartanem odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat w porównaniu z 30,0 zdarzeniami na 1000 pacjentolat w grupie kontrolnej (ryzyko względne 0,89, 95% CI: od 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie bądź 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) sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, wyniki te mają również znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i 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, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obydwoma z nich. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zarówno zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i udar mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo, a zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były zgłaszane częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyn (powolny antagonist kanału wapniowego lub antagonist jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie został w pełni wyjaśniony. Niemniej, amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając w ten sposób całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zużycie energii przez mięsień serca i zmniejsza zapotrzebowanie na tlen.

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

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez okres 24 godzin. Ze względu na opóźniony początek działania, amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia dławicy oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, a także zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i ilość przyjmowanych tabletek triazotanu glicerolu.

Podawanie amlodypiny nie wiązało się z żadnymi metabolicznymi działaniami niepożądanymi ani zmianami w stężeniu lipidów w osoczu i może być stosowana u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia stanu klinicznego chorych, ocenianego na podstawie tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

W badaniu z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE) mającym na celu ocenę chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazano, że amlodypina nie prowadzi do zwiększenia ryzyka śmiertelności ani łącznie śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

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

Badanie dotyczące leczenia zapobiegającego występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie dotyczące chorobowości i śmiertelności, określane jako ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: amlodypina 2,5-10 mg/dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynopryl 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) w leczeniu pierwszego rzutu w stosunku do diuretyku tiazydowego chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (w okresie >6 miesięcy przed włączeniem do badania) bądź udokumentowana miażdżycza naczyń (51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca potwierdzony w badaniu EKG lub ECHO (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący zakończone zgonem przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego między terapią na bazie amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kandesartanu cyleksetyl

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartanu cyleksetyl zostaje przekształcony w substancję czynną kandesartan. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność produktu w postaci kapsułek w porównaniu do roztworu doustnego wynosi około 34% i charakteryzuje się bardzo małą zmiennością. Szacunkowa bezwzględna biodostępność kapsułki wynosi zatem 14%.

Średnia wartość maksymalnego stężenia w surowicy ($C_{\max}$) osiągana jest po 3-4 godzinach od przyjęciu kapsułki. Stężenie kandesartanu w surowicy w przedziale dawek terapeutycznych wzrasta liniowo wraz ze wzrostem dawek. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu związanych z płcią. Pokarm nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy względem czasu (AUC).

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

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wskazują na brak wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie należy spodziewać się interakcji z lekami, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Po wielokrotnym podaniu dawek nie dochodzi do kumulacji.

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości $C_{\max}$ i AUC kandesartanu są zwiększone odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Działanie przeciwnadciśnieniowe i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są jednak podobne po podaniu takiej samej dawki kandesartanu pacjentom młodym i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC kandesartanu zwiększyły się po wielokrotnym podaniu dawek, odpowiednio o około 50% i 70% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) pozostał niezmieniony. Zmiany w zakresie tych parametrów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne. W dwóch badaniach obejmujących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano zwiększenie średniej wartości AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i o 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczeń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm/eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% związku macierzystego i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. Klirens amlodypiny jest zwykle zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla badanej grupy wiekowej pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono dane przedkliniczne dostępne dla składników tego złożonego produktu leczniczego.

Kandesartan

Brak dowodów wskazujących na toksyczne działanie ogólnoustrojowe lub na narządy docelowe w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, wykazano wpływ kandesartanu na nerki i parametry czerwonych krwinek przy podawaniu dużych dawek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował obniżenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu). Oddziaływanie kandesartanu na nerki (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, obecność wałeczków zasadochłonnych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym prowadzącym do zmian w perfuzji nerek. Ponadto kandesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Wydaje się, że w przypadku stosowania kandesartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek nie ma żadnego znaczenia.

Podczas stosowania kandesartanu w późniejszym okresie ciąży zaobserwowano działania toksyczne na płód (patrz punkt 4.6).

Dane z badań mutagenności *in vitro* i *in vivo* wskazują, że kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach stosowania klinicznego.

Nie stwierdzono działania rakowórczego.

Amlodypina

Szkodliwy wpływ na rozrodczość

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

Zaburzenia płodności

U szczurów leczonych amlodypiną (samce przez 64 dni i samice przez 14 dni poprzedzających krycie) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8-krotność* maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w oparciu o przelicznik mg/m²) nie stwierdzono wpływu na płodność. W

innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano benzenosulfonian amlodypiny przez 30 dni w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszone stężenie hormonu gonadotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Karcynogeneza i mutageneza

U szczurów i myszy, którym podawano amlodypinę w pokarmie przez okres dwóch lat, w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dobowe dawki wynoszące 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy bliska maksymalnej dawce, a dla szczurów odpowiadająca dwukrotności* maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg w oparciu o przelicznik mg/m²) była zbliżona do maksymalnej dawki tolerowanej u myszy, lecz nie u szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały żadnych działań związanych z lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karmeloza wapniowa
Makrogol 8000
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki (8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg):

Żółcień chinolinowa (E 104)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Oślonka kapsułki (16 mg + 5 mg):

Żółcień chinolinowa (E 104)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Oślonka kapsułki (16 mg + 10 mg):

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

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

Szelak (E 904)
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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 kapsułek twardych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Grecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Carditrat, 8 mg + 5 mg, pozwolenie nr
Carditrat, 8 mg + 10 mg, pozwolenie nr
Carditrat, 16 mg + 5 mg, pozwolenie nr
Carditrat, 16 mg + 10 mg, pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO