

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma*, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

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

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Jedna kapsułka zawiera 180 mg laktozy jednowodnej oraz 0,09 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

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

Jedna kapsułka zawiera 180 mg laktozy jednowodnej, 0,04 mg azorubiny (E 122) oraz 0,34 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

kapsułka, twarda

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

Kapsułka żelatynowa, twarda w rozmiarze „0” składająca się z białego korpusu z czarnym nadrukiem „1” i pomarańczowego wieczka z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona proszkiem w kolorze białym do białawego.

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

Kapsułka żelatynowa, twarda w rozmiarze „2” składająca się z białego korpusu z czarnym nadrukiem „2” i czerwonego wieczka z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona proszkiem w kolorze białym do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego jako leczenie zastępcze 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 produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* to jedna kapsułka raz na dobę.

Lek Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy to zrobić tylko dla pojedynczych składników. Po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przestawienie na nowe skojarzenie stałych dawek. Pacjentów kontrolowanych przez stabilne dawki kandesartanu cyleksetylu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych w tym samym czasie można przestawić na produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* zawierający te same dawki składników.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ich podatność na zaburzenia równowagi elektrolitowej. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku, gdy produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* jest stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min), zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* jest przeciwwskazane 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 +*pharma* jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 5.2).

Sposób podania

Kapsułkę należy połknąć popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Kapsułki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze.

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* można stosować z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub pochodne sulfonamidów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1)
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ciężkie niedociśnienie
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. stenoza aortalna dużego stopnia)
- hipowolemia
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego
- 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/dna moczanowa
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma* z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą

lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 mL/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE (*ang. angiotensyn convertin enzyme inhibitors*), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia kandesartanu cyleksetylem i hydrochlorotiazylem u pacjentów podatnych na tego typu reakcje można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty i podlegać częstej ścisłej kontroli czynności nerek, elektrolitów, kreatyniny i ciśnienia krwi. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są zależne od stopnia zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie podlega dializie. Ze względu na ryzyko rozwoju hiperkalemii, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem stężenia elektrolitów w surowicy i mocznika we krwi.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu zgłaszano bardzo rzadkie ciężkie przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *ang. acute respiratory distress syndrom*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują: duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt zawierający hydrochlorotiazyd i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować u pacjentów, u których uprzednio wystąpił ARDS po przyjęciu hydrochlorotiazydu.

Przeszczep nerki

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

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

Znieczulenie ogólne i zabiegi chirurgiczne

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC (*ang. area under the curve*) większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone. Dlatego podawanie amlodypiny należy rozpoczynać od dolnej granicy zakresu dawkowania i należy zachować ostrożność, zarówno podczas leczenia początkowego, jak i podczas zwiększania dawki.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne dostosowywanie dawki i uważne obserwacja.

Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni amlodypiną z zachowaniem ostrożności.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA, *ang. New York Heart Association*) zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać w przyszłości ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki obniżające ciśnienie tętnicze działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym i nieznacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc. Diuretyki tiazydowe mogą wywołać hiponatremię lub nasilić trwającą hiponatremię. W pojedynczych przypadkach obserwuje się hiponatremię z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Przed rozpoczęciem leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy wyrównać stężenie sodu i (lub) odwodnienie.

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

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

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

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

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

Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie krwi może być szczególnie podatne na zmiany spowodowane blokadą receptora AT1 w skutek zmniejszonej objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też u pacjentów poddawanych hemodializie dawka kandesartanu cyleksetylu powinna być ustalana ostrożnie, przy jednoczesnym kontrolowaniu ciśnienia krwi.

Nadwrażliwość na światło

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

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

Hydrochlorotiazyd, należący do grupy sulfonamidów, może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przejściową krótkowzrocznością i ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCT). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCT.

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II (w tym kandesartanu cyleksetylem), 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 cyleksetylu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ogólne

Bezpieczeństwo i skuteczność amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym nie zostały ustalone.

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ, w tym AIIRAs, może prowadzić do wystąpienia nagłego spadku ciśnienia, azotemii, skąpomoczu lub rzadziej - ostrej niewydolności nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

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

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

Ciąża

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

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

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Produkt leczniczy 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 +*pharma*, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki twarde zawiera żółcień pomarańczową (E 110), natomiast Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma*, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg, kapsułki twarde zawiera azorubine (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 formalnych badań interakcji innych produktów leczniczych z produktem Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma*. W związku z tym, w tym punkcie podano jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, które są znane dla poszczególnych substancji czynnych produktu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że Candesartan cilexetil+Amlodipine +HCT +*pharma* może nasilać hipotensyjne działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Potencjalne interakcje związane z kandesartanu cyleksetylem

Kliniczne badania farmakokinetyczne przeprowadzono z: hydrochlorotiazydem, warfaryną, digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamidem,

nifedypiną i enalaprylem. W badaniach nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych (np. heparyny) może zwiększać stężenie potasu. W razie konieczności należy kontrolować stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAs) za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAs) 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).

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić w przypadku AIIRA. Stosowania kandesartanu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie połączenie okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego podawania AIIRA z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g na dobę) oraz 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, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować takie skojarzenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu tego rodzaju leczenia oraz okresowo w późniejszym czasie.

Potencjalne interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Skojarzone stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy jak: erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę, co może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Kliniczne przełożenie tych farmakokinetycznych zmian może być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów oraz w razie konieczności dostosowanie dawkowania.

Induktory CYP3A4

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

Grejpfrut

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

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano letalne migotanie komór oraz zapaść sercowo naczyniową 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 amlodypiny obniżające ciśnienie krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi ale mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosować jego dawkowanie.

Inhibitory mTOR

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

Cyklosporyna

Nie prowadzono badań interakcji lekowych z cyklosporyną i amlodypiną ani 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 monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

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

Potencjalne interakcje związane z hydrochlorotiazydem

Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może się nasilać podczas stosowania innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych powodujących utratę potasu, leków 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 tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu, zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie toksyczności.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia jego wydalania. W razie konieczności jednoczesnego zastosowania suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować jego dawkowanie.

Żywyce cholestyramina i kolestypol

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic anionowymiennych.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana tiazydami może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu

serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ zaburzenie stężenia potasu w surowicy

Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy oraz wykonanie EKG, jeśli produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* jest stosowany z produktami leczniczymi na działanie których mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmyczne) oraz następującymi produktami leczniczymi, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórych leków przeciwartmicznych) ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwdpresyjnych, przeciwpchotycznych, przeciwpadaczkowych itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych produktów leczniczych (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Leki przeciwpcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Leki przeciwpcholinergiczne mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i spowolnienie opróżniania żołądka.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędne może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Metformina

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazynu.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazynu, jeśli są podawane jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazynu i NLPZ może prowadzić do zaburzeń czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Hiperglikemiczne działanie beta-adrenolityków i diazoksynu może być nasilone 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 allopurinol)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków moczopędnych, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne podawanie tiazidu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywołanych amantadyną.

Cytotoksyczne produkty lecznicze (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilać działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

Salicylany

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

Metyldopa

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej w przypadku leczenia skojarzonego hydrochlorotiazylem i metyldopą.

Cyklosporyna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), takich jak kandesartan cyleksetylu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków z grupy AIIRA jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w następstwie ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, iż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać leczenie AIIRA oraz, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, iż ekspozycja na AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywiera szkodliwy wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię) (patrz punkt 5.3).

Jeśli ekspozycja na AIIRA miała miejsce począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego oceniającego czynność nerek oraz czaszkę.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA powinny być uważnie obserwowane pod kątem niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w czasie ciąży u ludzi. W badaniach na

zwierzętach po dużych dawkach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie w ciąży jest zalecane tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba niesie ze sobą większe ryzyko dla matki i płodu.

Hydrochlorotiazyd

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

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

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

Karmienie piersią

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* nie jest zalecany podczas karmienia piersią, a podczas karmienia piersią preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach powodują intensywną diurezę i mogą hamować wytwarzanie pokarmu.

Amlodypina przenika również 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 niepożądanego wpływu na płodność szczurów.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia, takimi jak amlodypina, opisywano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądane działania na płodność samców (patrz punkt 5.3).

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie miał 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 stosujących produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być osłabiona. Zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania substancji czynnych oddzielnie, przedstawiono zgodnie z następującą częstością:

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		kandesartan cyleksetylu	amlodypina	hydrochlorotiazyd

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnocomórkowy i rak kolczystocomórkowy skóry)			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
	Trombocytopenia		Bardzo rzadko	Rzadko
	Anemia aplastyczna			Nieznana
	Depresja 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 podczas leczenia 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 błędnikowego	Często		
	Ból głowy (szczególnie na początku leczenia)	Często	Często	Często
	Drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica		Niezbyt często	

	Wzmózione napięcie, neuropatia obwodowa		Bardzo rzadko	
	Zaburzenia pozapiramidowe		Nieznana	
	Parestezja		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia		Często	Rzadko
	Wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa 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		Bardzo rzadko	
	Niedociśnienie ortostatyczne			Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Katar		Niezbyt często	
	Duszność		Często	
	Zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc			Rzadko
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, <i>ang. acute respiratory distress syndrome</i>) (patrz punkt 4.4)			Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo rzadko	Często	Często
	Ból brzucha, niestrawność		Często	
	Anoreksja			Często
	Zaburzenia żołądkowo – jelitowe			Rzadko
	Zaparcia			Niezbyt często
	Zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)		Często	
	Biegunka	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	
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko*	
	Zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko		
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)		Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Wysypka skórna, pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Często
	Świąd	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, osutka, nadmierne pocenie		Niezbyt często	
	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy		Bardzo rzadko	
	Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko	Nieznana
	Nadwrażliwość na światło		Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Toksyczna martwicze oddzielanie się naskórka		Nieznana	Bardzo rzadko
	Martwicze zapalenie naczyń			Rzadko
	Toczeń rumieniowaty skórny, reakcje przypominające skórny toczень, reaktywacja skórny tocznia rumieniowatego			Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Obrzęk okolicy kostek		Często	
	Kurcze mięśni		Często	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka	Bardzo rzadko		Rzadko

	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu		Niezbyt często	
	Ostra niewydolność nerek			Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja		Niezbyt często	Rzadko
	Ginekomastia		Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk		Bardzo często	
	Uczucie zmęczenia, osłabienie		Często	
	Przewlekłe zmęczenie (astenia)		Często	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 diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych zgłaszano przypadki wysięku naczyńiówkowego z zaburzeniami pola widzenia.

Wyniki badań laboratoryjnych

W przypadku kandesartanu, podobnie jak innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Zwykle, u pacjentów otrzymujących kandesartan, nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4).

Nieczerniakowy rak skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano skumulowany, zależny od dawki związek między HCT a występowaniem NMSC (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania kandesartanu cyleksetylu to objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych

zgłoszonych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), powrót pacjenta do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Dostępne dane wskazują, że przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego, przebiegające ze wstrząsem, w tym prowadzącym do zgonu.

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

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

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia oraz od nasilenia objawów.

Jeśli do przyjęcia leku doszło niedawno, można rozważyć płukanie żołądka. Wykazano, iż podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom natychmiast lub do dwóch godzin po przyjęciu 10 mg amlodypiny, znacznie zmniejsza absorpcję amlodypiny.

Klinicznie istotne niedociśnienie na skutek przedawkowania Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* wymaga aktywnego wspomagania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontroli objętości wewnątrznaczyniowej i wydalanego moczu. W przywróceniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych oraz ciśnienia tętniczego krwi, pomocne mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem braku przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

Należy często kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy oraz kreatyniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej i szybko uzupełnić płyny i sól.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu na drodze hemodializy.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna.

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 receptora angiotensyny II (ARB), inne leki złożone, kod ATC: C09DX06.

Produkt leczniczy Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* to skojarzenie antagonisty receptora angiotensyny II (kandesartanu cyleksetylu), antagonisty kanałów wapniowych (amlodypiny bezylanu) oraz tiazydowego leku moczopędnego (hydrochlorotiazydu). Skojarzenie tych substancji wywiera addytywne działanie przeciwnaciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Mechanizm działania

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest on szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na

receptory AT₁. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem wazoaktywnym układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa znaczącą rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Działanie angiotensyny II obejmuje zwężenie naczyń, stymulację syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i zwrotne wchłanianie sodu w nerkach. Kandesartan blokuje działanie angiotensyny II zwężające naczynia i wydzielające aldosteron poprzez blokowanie jej wiązania z receptorem AT₁ w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń i nadnerczach. Działanie kandesartanu jest niezależne od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywne blokowanie receptorów angiotensyny II (AT₁) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Amlodypina jest antagonistą kanału wapniowego, który hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia przez zależne od potencjału kanały typu L do serca i mięśni gładkich. Amlodypina jest stosunkowo selektywna względem naczyń i ma większy wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do obniżenia oporu obwodowego, a tym samym ciśnienia krwi.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania diuretyków tiazydowych nie jest w pełni poznany. Tiazidy wpływają na mechanizmy wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w mniej więcej równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reninową osocza i zwiększa wydzielanie aldosteronu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydalania potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W wiązaniu renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II, dlatego jednoczesne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II ma tendencję do odwracania utraty potasu związanej ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE) przekształcającej angiotensynę I do angiotensyny II oraz powodującej rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila działania bradykininy oraz substancji P.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, porównujących kandesartanu cyleksetyl z inhibitorami ACE, u pacjentów otrzymujących kandesartan częstość występowania kaszlu była mniejsza.

Kandesartan nie wiąże się oraz nie blokuje innych receptorów hormonalnych lub kanałów jonowych pełniących ważną rolę w regulacji krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addytywne działanie hipotensyjne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypina powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie tętniczego ciśnienia krwi. Nie ma dowodów na wystąpienie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia lub nadciśnienia z odbicia po nagłym przerwaniu leczenia. Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym amlodypina skutecznie obniża ciśnienie krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Przewlekłe stosowanie amlodypiny nie wiąże się z istotnymi zmianami częstości akcji serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek dawki terapeutyczne amlodypiny zmniejszają opór naczyniowy nerek i zwiększają szybkość przesączania kłębuszkowego oraz efektywny przepływ osocza przez nerki, bez zmiany frakcji filtracyjnej lub białkomoczu. W badaniach hemodynamicznych u pacjentów z niewydolnością serca oraz w badaniach klinicznych opartych na próbach wysiłkowych u pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA II-IV amlodypina nie powodowała żadnego pogorszenia stanu klinicznego mierzonego tolerancją wysiłku, frakcją wyrzutową lewej komory oraz objawami klinicznymi.

Hydrochlorotiazyd hamuje czynne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w dystalnych kanalikach nerkowych i ułatwia wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się zależnie od dawki, podczas gdy wapń jest w większym stopniu wchłaniany ponownie. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu pozakomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie krwi. Podczas długotrwałej terapii zmniejszony opór obwodowy przyczynia

się do obniżenia ciśnienia krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długo utrzymujące się obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowej tachykardii. Brak jest doniesień o ciężkim lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub efekcie z odbicia po zaprzestaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze po jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wykazały, 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. Kandesartan cyleksetylu stosowany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godziny, z niewielką różnicą pomiędzy działaniem maksymalnym i minimalnym w danym przedziale dawkowania. Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz tolerancję kandesartanu i losartanu porównano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem 1268 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Minimalne obniżenie ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę oraz 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem występuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe jest również widoczne podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie hipotensyjne leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabiej zaznaczone niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia krwi 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 nerkowy przepływ krwi i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej albo go zwiększa, podczas gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracji zmniejszają się. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem zmniejszyło się wydalenie albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (*ang. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów stosujących kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej –

30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (*ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (*ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania amlodypiny

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CAD, *ang. coronary artery disease*)

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów o nazwie 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 stosowanie amlodypiny związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Tabela 1 Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

Efekt	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny i placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności, CI)	Wartość P
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,033

<i>Poszczególne elementy</i>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (141,1)	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
Oznaczenie skrótów: TIA – przemijający napad niedokrwienny (<i>ang. transient ischemic attack</i>)					

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania hydrochlorotiazydu

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCT a występowaniem NMSC.

W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z rakiem kolczystokomórkowym (BCC) i 8 629 osób z rakiem podstawnokomórkowym (SCC), które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCT (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCT z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia kandesartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

W jednym wieloośrodkowym badaniu oceniano skuteczność kandesartanu cyleksetylu stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z amlodypiną, lub w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Po 2-tygodniowym okresie wstępnym z pojedynczą ślepą próbą i placebo pacjenci weszli do 12-tygodniowego, otwartego okresu dostosowywania dawki. Dawkę kandesartanu cyleksetylu zwiększono z 8 do 16 mg raz na dobę; amlodypinę (5 mg raz na dobę), hydrochlorotiazyd (25 mg raz na dobę); dodatkowe leki były również dodawane sekwencyjnie, jeśli to konieczne. Następnie pacjenci weszli do ostatniego 4-tygodniowego, równoległego, podwójnie ślepego, randomizowanego, kontrolowanego placebo okresu odstawienia samego kandesartanu. Łącznie badaniu podlegało 216

pacjentów.

Po 2-tygodniowym okresie wstępnym przyjmowania tabletek placebo średnie ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (BP) wynosiło 175/108 mmHg. Pod koniec 12-tygodniowego okresu dostosowywania /podtrzymywania dawki średnie ciśnienie krwi w pozycji siedzącej spadło do 141/88 mmHg; łącznie 29 pacjentów leczono kandesartanem cyleksetylu (16 mg) z amlodypiną (5 mg) i hydrochlorotiazydem (25 mg). U 67 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo, którym odstawiono kandesartan, wystąpił bardzo istotny wzrost średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (13/6 mmHg) w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali leczenie kandesartanem (ANCOVA, $P < 0,0001$). Stwierdzono, że kandesartan cyleksetylu jest skutecznym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze, gdy jest stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z amlodypiną, lub amlodypiną i hydrochlorotiazydem w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Lek był dobrze tolerowany przez cały okres badania klinicznego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT + *pharma* we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w przyznanym wskazaniu (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kandesartan cyleksetylu

Wchłanianie i dystrybucja

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

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

Metabolizm/eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie powinny wystąpić interakcje z lekami, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) kandesartanu w fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Po wielokrotnym podaniu dawek kandesartanu 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. Eliminacja nerkowa kandesartanu odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym dawki kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy około 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Amlodypina

Wchłanianie i dystrybucja

Amlodypina dobrze się wchłania po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowita dostępność biologiczna zawiera się w przedziale od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 L/kg mc. Pokarm nie wpływa na wchłanianie amlodypiny. Badania *in vitro* wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na

wchłanianie amlodypiny.

Metabolizm/eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji przy dawkowaniu raz na dobę wynosi około 35-50 godzin. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę do nieczynnych metabolitów; wydalana jest z moczem w 10% w postaci niezmienionej, a w 60% w postaci metabolitów.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie i dystrybucja

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

Metabolizm/eliminacja

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, a jego wydalanie odbywa się niemal całkowicie w postaci niezmienionej z moczem. Około 60% dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250 – 300 mL/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazydu wynosi 10-15 godzin.

Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu, amlodypiny bezylanu i hydrochlorotiazydu

W badaniu interakcji farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki na czczo nie obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy kandesartanem cyleksetylu, amlodypiny bezylanem i hydrochlorotiazdem.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się o około 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednakże, działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazydu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia (AUC) leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia 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 kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego dawkowania odpowiednio o około 50% i 70%, ale okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2}$) nie ulegał zmianie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek analogiczne zmiany C_{max} oraz AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Okres półtrwania kandesartanu ($T_{1/2}$) w końcowej fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z 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. 10% substancji jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłych dawkach. Amlodypina nie podlega dializie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące podawania amlodypiny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje dłuższym okresem półtrwania i zwiększeniem AUC o około 40-60%.

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kandesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych z zastosowaniem skojarzenia trzech składników kandesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i genotoksyczności skojarzenia kandesartanu i hydrochlorotiazydu nie wykazały nowych toksyczności w porównaniu z toksycznością znaną dla każdego składnika z osobna. Dodanie hydrochlorotiazydu nasiliło nefrotoksyczne działanie kandesartanu. Nie miało to istotnego wpływu na wyniki badań rozwoju płodu u szczurów, myszy lub królików.

Kandesartan

Toksyczność ogólnoustrojowa lub toksyczność wobec narządów docelowych

Po klinicznie istotnych dawkach nie zaobserwowano dowodów wskazujących na zaburzenia ogólnoustrojowe lub toksyczność wobec narządów docelowych. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa u myszy, szczurów, psów i małp, kandesartan w dużych dawkach miał wpływ na nerki i parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Wpływ na nerki (taki jak: śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych, zwiększone stężenia osocze mocznika i kreatyniny) był wywołany przez kandesartan, co może być wtórne do działania obniżającego ciśnienie krwi prowadzącego do zmian w przepływie nerkowym.

Ponadto, kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego.

Uznano, że zmiany te zostały spowodowane działaniem farmakologicznym kandesartanu.

W przypadku terapeutycznych dawek kandesartanu u ludzi rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć żadnego znaczenia.

Toksyczny wpływ na rozród

Zaobserwowano fetotoksyczność w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość, mutageneza

Dane z badania mutagenności *in vitro* oraz *in vivo* wykazują, iż kandesartan w warunkach zastosowania klinicznego nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej. Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze kandesartanu.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach po dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi w oparciu o mg/kg mc. wykazały opóźnienie w terminie porodu, wydłużony czas trwania porodu oraz zmniejszoną przeżywalność noworodków.

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* dawki 10 mg, maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w oparciu o przelicznik mg/m²) brak było wpływu na płodność. W innym badaniu na szczurach, w którym samce szczurów były leczone amlodypiny bezylanem przez 30 dni w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w oparciu o przelicznik mg/kg mc., stwierdzono zmniejszone stężenie hormonu gonadotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

Szczury i myszy, którym podawano amlodypinę w pokarmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 oraz 2,5 mg/kg/dobę nie wykazały żadnych oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy bliska maksymalnej dawce i dla szczurów odpowiadająca dwukrotności* maksymalnej zalecanej dawki klinicznej 10 mg w oparciu o przelicznik mg/m²) była zbliżona do maksymalnej dawki tolerowanej u myszy, lecz nie u szczurów. Badania mutagenności nie wykazały żadnego powiązanego z produktem działania ani na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę pacjenta 50 kg

Hydrochlorotiazyd

Badania z zastosowaniem hydrochlorotiazydu wykazały niejednoznaczne dowody działania genotoksycznego lub rakotwórczego w niektórych modelach eksperymentalnych.

Hydrochlorotiazyd nie był teratogeny i nie miał wpływu na płodność, zapłodnienie ani rozwój zarodka/płodu. Zmniejszony przyrost masy ciała potomstwa szczurów w okresie laktacji przypisywano dużej dawce (15-krotność dawki stosowanej u ludzi) oraz działanie moczopędne hydrochlorotiazydu, co w konsekwencji wpływa na produkcję mleka (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

wieczko: żółcień pomarańczowa (E 110), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 10mg + 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

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek

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

Brak specjalnych zaleceń.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma*, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg: 27996

Candesartan cilexetil + Amlodipine + HCT +*pharma*, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg: 27997

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2023

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.01.2025