CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candepres HCT, 8 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała, owalna, obustronnie wypukła tabletka z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Linia podziału na tabletce tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candepres HCT wskazany jest w:
- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazydem w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Candepres HCT jest jedna tabletka raz na dobę.

Zaleca się dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na produkt Candepres HCT. W przypadku zmiany monoterapii hydrochlorotiazydem na stosowanie produktu Candepres HCT zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu. Produkt Candepres HCT można stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez kandesartan cyleksetyl lub hydrochlorotiazyd w monoterapii.

Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się zwykle w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci ze zmniejszona objętością wewnątrznaczyniową
U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, takich jak pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu (można rozważyć zastosowanie dawki początkowej 4 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów tej grupy preferuje się stosowanie diuretyków pętlowych zamiast diuretyków tiazydowych. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥30 ml/min/1,73 m^2 powierzchni ciała [pc.]) zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem stosowania produktu Candepres HCT(zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu u tych pacjentów wynosi 4 mg).
Stosowanie produktu Candepres HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (z klirensem kreatyniny <30 ml/min/1,73 m^2 pc.), patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem leczenia produktem Candepres HCT (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg).
Stosowanie produktu Candepres HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Candepres HCT u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Candepres HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.
Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.
Nie ma istotnej klinicznie interakcji między hydrochlorotiazydem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na pochodne sulfonamidów. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m^2 pc.).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Hipokaliemia i hiperkalcemia oporna na leczenie.
- Dna moczanowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek / przeszczepienie nerki
W tej grupie pacjentów preferowane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Jeśli produkt Candepres HCT jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego.
Brak danych dotyczących stosowania produktu Candepres HCT u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej
Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny

w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej
U pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego do czasu wyrównania tych niedoborów stosowanie produktu Candepres HCT nie jest zalecane.

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

Zaburzenia czynności wątroby
Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Candepres HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm
Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które hamują układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się u nich stosowania produktu Candepres HCT.

Zaburzenia elektrolitowe
Należy w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy. Leki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia w moczu, co może powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu w moczu w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do hipokaliemii. Wydaje się, że to działanie hydrochlorotiazydu jest słabsze podczas jednoczesnego stosowania z kandesartanem cyleksetylem. Ryzyko hipokaliemii może być większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów nasiloną diurezą, z niedostateczną ilością elektrolitów przyjmowanych doustnie i u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylem może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza jeśli występuje niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Skojarzone stosowanie produktu Candepres HCT z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyną sodową) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane.
Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemii.

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

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

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, w tym AIIRA, wiązało się z nagłym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, azotemią, skąpomoczem lub (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.
Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest jednak większe u pacjentów z obciążającym wywiadem.
Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Candepres HCT może być nasilone przez inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie Candepres HCT może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badania farmakokinetyki dotyczyły m.in. warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. etynyloestradiol z lewonorgestrelem), glibenklamidu i nifedypiny.
W badaniach tych nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd pogłębi się pod wpływem innych produktów leczniczych powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków

moczopędnych nieoszczędzających potasu, leków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny benzylowej, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu Candepres HCT i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyny sodowej) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu, jeśli jest to wskazane (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyja potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwarytmicznych. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy, jeśli produkt Candepres HCT stosowany jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi, a także z następującymi lekami, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes:*

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

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazydem opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i związane z tym działanie toksyczne. Podobne działanie opisywano również podczas stosowania AIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu i hydrochlorotiazydu z litem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) oraz niewybiórcze NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA z NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone wymaga ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilić działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny).

Tiazydowe leki moczopędnie mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia jego wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Jednoczesne spożycie alkoholu, zastosowanie barbituranów lub leków znieczulających może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej spowodowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać reakcję tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w stopniu, który wykluczałby ich działanie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

Jednoczesne stosowanie z baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub neuroleptykami może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może wywołać niedociśnienie tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):

Nie zaleca się stosowania antagonistów angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do (AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej grupy tych leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na antagonistów receptora angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały lek z grupy AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm jego działania farmakologicznego sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczno-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i niedostatecznej perfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):
Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu Candepres HCT w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza, gdy karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

Hydrochlorotiazyd:
Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Candepres HCT w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Candepres HCT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn trzeba pamiętać, że w trakcie leczenia produktem Candepres HCT mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane notowane w kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem były lekkie i przemijające. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl z hydrochlorotiazydem (2,3-3,3%) i w grupie placebo (2,7-4,3%).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem działania niepożądane ograniczały się do działań notowanych uprzednio podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazyd.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczej analizie danych z badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu określono na podstawie ich częstości w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl o co najmniej 1% większej niż w grupie placebo.

Częstości stosowane w tabelach w punkcie 4.8 określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasa układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

chłonnego		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/obwodowego, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, włącznie z niewydolnością nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane hydrochlorotiazydu w monoterapii, stosowanego zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasa układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia snu, depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	Rzadko	Parestezje
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Ostra niewydolność oddechowa (w tym zapalenie pęcherzyków płucnych i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczka (z cholestazą wewnątrzwątrobową)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, reakcje przypominające toczeń skórny, uczynnienie tocznia skórnego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Glukozuria
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie
	Rzadko	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów
	Rzadko	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Na podstawie danych farmakologicznych można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania kandesartanu cyleksetylu prawdopodobnie mogą być objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjenta do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

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

Leczenie
Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Candepres HCT. Proponuje się jednak następujące postępowanie:

Jeśli jest to wskazane, należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. W razie objawów niedociśnienia tętniczego należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość łożyska naczyniowego przez podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu w infuzji dożylnej. Należy zbadać i w razie potrzeby wyrównać stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasowo-zasadową. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać sympatykomimetyczne produkty lecznicze.

Kandesartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Nie wiadomo, w jakim stopniu usuwany jest tą metodą hydrochlorotiazyd.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II + leki moczopędne,
Kod ATC: C09DA06

Angiotensyna II jest najważniejszym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne. Odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu krążenia. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej i pobudzanie wzrostu komórek, zachodzą za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Kandesartan cyleksetyl jest prolekiem, który podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego zostaje szybko przekształcony w procesie hydrolizy estru do substancji czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest AIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT_1. Wiązanie z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny lub innych układów enzymatycznych związanych zazwyczaj ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponieważ AIIRA nie wpływają na rozkład kinin lub na metabolizm innych substancji (np. substancji P), występowanie kaszlu podczas stosowania leków z tej grupy jest mało prawdopodobne. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że częstość kaszlu u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetyl była mniejsza niż w grupie otrzymującej inhibitory konwertazy angiotensyny. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce od 8 do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi według potrzeb. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan i ze 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, p=0,19).

Hydrochlorotiazyd hamuje czynne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w kanalikach dalszych nerek, oraz zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast wapń podlega w większym stopniu wchłanianiu zwrotnemu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu zewnątrzkomórkowego oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze. Podczas długotrwałego leczenia zmniejszenie oporu obwodowego przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Duże badania kliniczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko powikłań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt Candepres HCT powoduje zależne od dawki i długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększenia częstości pracy serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Candepres HCT początek działania hipotensyjnego występuje na ogół w ciągu 2 godzin. Jeśli lek podawany jest w sposób stały, pełne działanie hipotensyjne uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Produkt Candepres HCT podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami.
W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kandesartan cyleksetyl z hydrochlorotiazydem 16 mg + 12,5 mg podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze i zapewniał kontrolę ciśnienia u istotnie większej liczby pacjentów niż podawany raz na dobę produkt złożony zawierający losartan z hydrochlorotiazydem 50 mg + 12,5 mg.

W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą częstość zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas leczenia kandesartanem cyleksetylem z hydrochlorotiazydem w porównaniu z produktami złożonymi zawierającymi inhibitor konwertazy angiotensyny z hydrochlorotiazydem.
W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych) z udziałem, odpowiednio, 275 i 1524 randomizowanych pacjentów

połączenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem w dawkach 32 mg+12,5 mg i 32 mg+25 mg zmniejszało ciśnienie tętnicze o odpowiednio 22/15 mmHg i 21/14 mmHg i było znacząco bardziej skuteczne niż poszczególne substancje czynne stosowane pojedynczo.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych, z udziałem 1975 randomizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym przez stosowanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę, dodanie hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu w dawce 32 mg+25 mg było znacząco bardziej skuteczne niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg+12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło, odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem jest niezależna od wieku i płci pacjenta.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z chorobą nerek/nefropatią, zaburzona czynnością lewej komory / zastoinową niewydolnością serca oraz po przebytym zawale mięśnia sercowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetyl
Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetyl jest przekształcany do substancji czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnego roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) uzyskiwane jest po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy wzrastają liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w przedziale dawek terapeutycznych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie zmienia znacząco pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a jego całkowita biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%. Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami.

Wiązanie hydrochlorotiazydu z białkami wynosi około 60%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg.

Biotransformacja i wydalanie

Kandesartan cyleksetyl
Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią. Tylko w niewielkim stopniu jest on metabolizowany w wątrobie (przez izoenzym CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji *in vivo* z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 układu cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania ($t^{1}/_{2}$) kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie kumuluje się po

wielokrotnym dawkowaniu. Podanie kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem nie zmienia okresu półtrwania kandesartanu (około 9 godzin).
Po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu w porównaniu do kandesartanu stosowanego w monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie nerkowe kandesartanu zachodzi zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki wydalane jest w moczu w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu. W kale około 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i zostaje wydalony prawie całkowicie w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania kanalikowego. Końcowy okres półtrwania (t½) hydrochlorotiazydu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydala się w moczu w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu pozostaje niezmieniony (około 8 godzin) po jednoczesnym podaniu kandesartanu cyleksetylu. Nie zaobserwowano dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazydu po wielokrotnym podawaniu produktu złożonego w porównaniu z hydrochlorotiazydem stosowanym w monoterapii.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetyl
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. Jednak reakcja ciśnienia tętniczego i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki produktu Candepres HCT są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego dawkowania odpowiednio o około 50% i 70%. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zmiany C_{max} i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Końcowy okres półtrwania wydłużał się prawie dwukrotnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów poddawanych hemodializie farmakokinetyka kandesartanu była podobna, jak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększenie średniej wartości AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hydrochlorotiazyd
Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) hydrochlorotiazydu wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono nowych działań toksycznych produktu złożonego, różniących się jakościowo od obserwowanych w przypadku poszczególnych składników. W badaniach nieklinicznych sam kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki i parametry czerwonokrwinkowe. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. zwyrodnienie, poszerzenie i obecność wałeczków zasadochłonnych w kanalikach nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, prowadzącego do zmian przepływu krwi przez nerki. Dołączenie hydrochlorotiazydu zwiększa działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan wywoływał

rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu, a ich znacznie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano toksyczne działanie kandesartanu na płód w późnym okresie ciąży.
Dodanie hydrochlorotiazydu nie wpływało znacząco na wynik badań dotyczących działania na rozwój płodu u szczurów, myszy i królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne w bardzo dużych stężeniach (dawkach).
Dane z badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w dawkach stosowanych w warunkach klinicznych kandesartan i hydrochlorotiazyd nie maja aktywności mutagennej ani klastogennej.

W przypadku obu składników nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Karagen
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Butelki z HDPE: zużyć w ciągu 3 miesięcy po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek.
Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć podzielny na pojedyncze dawki: 50x1 tabletka.
Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100, 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17368

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

28.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO