

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan HCT Actavis, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Candesartan HCT Actavis, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan HCT Actavis, 8 mg + 12,5 mg:
Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Candesartan HCT Actavis, 16 mg + 12,5 mg:
Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Candesartan HCT Actavis, 8 mg + 12,5 mg:
Każda tabletka zawiera 117,30 mg laktozy jednowodnej.
Candesartan HCT Actavis, 16 mg + 12,5 mg:
Każda tabletka zawiera 109,30 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Candesartan HCT Actavis, 8 mg + 12,5 mg:
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „CH8” na tej samej stronie.

Candesartan HCT Actavis, 16 mg + 12,5 mg:
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „CH16” na tej samej stronie.

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candesartan HCT Actavis jest wskazany w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest w wystarczającym stopniu kontrolowane podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis to jedna tabletka na dobę.

Zalecane jest dostosowanie dawki poszczególnych składników (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć bezpośrednią zmianę z

monoterapii na podawanie produktu Candesartan HCT Actavis. Zaleca się dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu w przypadku zmiany z monoterapii hydrochlorotiazydem. Produkt leczniczy Candesartan HCT Actavis może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest skutecznie kontrolowane z zastosowaniem samego kandesartanu cyleksetylu lub hydrochlorotiazydu lub preparatu Candesartan HCT Actavis w niższych dawkach.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest zwykle wyraźnie zauważalne w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego, tj. u pacjentów z możliwym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu (należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych niż tiazydowych leków moczopędnych. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała) zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg).

Stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest dostosowanie dawki kandesartanu cyleksetylu przed leczeniem (zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu w tej grupie pacjentów wynosi 4 mg).

Stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Candesartan HCT Actavis może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Brak znaczących klinicznie interakcji pomiędzy hydrochlorotiazydem a pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub pochodne sulfonamidów. Hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Hipokaliemia i hiperkalcemia odporne na leczenie.

– Dna moczanowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności nerek/stan po przeszczepieniu nerki

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego.

Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

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, mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, co opisywano dla innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis nie jest zalecane do momentu poprawy stanu pacjenta.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

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

Zaburzenie czynności wątroby

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zaburzenia w równowadze płynów i elektrolitów mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa 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 kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia równowagi elektrolitów

Należy przeprowadzić okresową regularną ocenę stężenia elektrolitów w surowicy. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd mogą powodować zaburzenia równowagi płynów lub elektrolitów (hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia i alkaloza hipochloremiczna).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i mogą być przyczyną okresowego i niewielkiego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może

być objawem ukrytej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Zależne od dawki hydrochlorotiazydu zwiększenie wydalania potasu z moczem może powodować hipokaliemię. To działanie hydrochlorotiazydu wydaje się być słabsze, jeśli dotyczy połączenia z kandesartanem cyleksetylem. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z nagłym zwiększeniem diurezy, u pacjentów z niedostatecznym doustnym przyjmowaniem elektrolitów i u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Leczenie kandesartanem cyleksetylem może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku niewydolności serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyna sodowa) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

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 leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas stosowania leków tiazydowych może ujawnić się cukrzyca utajona. Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów. Jednak w przypadku dawek zawartych w produkcie leczniczym Candesartan HCT Actavis 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 w trakcie leczenia, należy je przerwać. Jeśli wznowienie stosowania leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na promienie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża:

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z uprzednio istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi, wpływającymi na ten układ może prowadzić do wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia, mocznicy, oligurii lub rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania każdego leku przeciwnadciśnieniowego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

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

Donoszono o nasileniu lub uaktywnieniu tocznia rumieniowatego układowego po zastosowaniu moczopędnych leków tiazydowych.

Działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu Candesartan HCT Actavis może być nasilone przez inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczne badania kliniczne były prowadzone z następującymi substancjami: warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol z lewonorgestrellem), glibenklamid, nifedypina. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Można oczekiwać, że niedobór potasu wywołany przez hydrochlorotiazyd może się nasilać podczas stosowania innych produktów leczniczych, powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych powodujących utratę potasu, leków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej penicyliny G, pochodnych kwasu salicylowego, steroidów, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH)).

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych zwiększających stężenie potasu (np. heparyna sodowa) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywołane działaniem leków moczopędnych sprzyja potencjalnie kardiotoksycznemu działaniu glikozydów naparstnicy i leków przeciwaritmicznych. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis z następującymi takimi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie zespołu *torsades de pointes*:

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

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub hydrochlorotiazylem. Podobne działanie może wystąpić z antagonistami receptora angiotensyny II. Stosowanie kandesartanu i hydrochlorotiazylu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenia litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g na dobę) i nieselektywne NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy

rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia i okresowo później. NLPZ osłabiają działanie moczopędne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

Kolestypol i kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiadcujących mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszenia wydalania. Jeżeli konieczne jest przepisanie pacjentowi suplementów wapnia lub witaminy D należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkowanie.

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

Leki przeciwoholinergiczne (tj. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez osłabienie motoryki przewodu pokarmowego i zwolnienie szybkości opróżniania żołądka.

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

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

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

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, w tym insuliny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej indukowanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększyć ryzyko ostrej niewydolności nerek zwłaszcza przy stosowaniu wysokich dawek środków kontrastowych zawierających jod.

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny moczanowej.

Jednoczesne leczenie baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub neuroleptykami może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego i może powodować niedociśnienie tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę, laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

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

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, niemniej jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i jeśli to wskazane, należy rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze powoduje toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

Jeśli narażenie na działanie AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, powinny być poddane ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone.

Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu wiadomo, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może wywoływać u płodu i noworodka takie działania, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu obrzęków i nadciśnienia u kobiet w ciąży lub w stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoprefuzji bez korzystnego działania leczniczego.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie może być zastosowane żadne inne leczenie.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania kandesartanu i zaleca podawanie innych preparatów o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

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 hydrochlorotiazydu w okresie karmienia piersią. Jeśli hydrochlorotiazyd jest stosowany w okresie karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia produktem leczniczym Candesartan HCT Actavis mogą sporadycznie wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych nad kandesartanem cyleksetylem z hydrochlorotiazydem działania niepożądane były łagodne i przemijające. Częstość odstawienia produktu leczniczego z powodu wystąpienia 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 dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem, działania niepożądane były takie, jakie obserwowane wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazylu.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu obserwowane podczas badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane na podstawie częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu o co najmniej 1% większej częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w punkcie 4.8: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii hydrochlorotiazylem stosowanym zazwyczaj w dawce 25 mg lub większej.

Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość	Działanie 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 Rzadko	Uczucie tracenia przytomności, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Parestezja
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często Rzadko	Niedociśnienie ortostatyczne Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często Rzadko	Jadłowstręt, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Rzadko	Glukozuria Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Rzadko	Oslabienie Gorączka
Badania diagnostyczne	Często Rzadko	Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów Zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi i kreatyniny w surowicy

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można przypuszczać, że główne objawy przedawkowania kandesartanu cyleksetylu to objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazidu jest szybki ubytek płynów i elektrolitów. Obserwowano także objawy, takie jak: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, pragnienie, tachykardia, arytmie komorowe, nadmierne uspokojenie lub zaburzenia świadomości oraz kurcze mięśni.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Candesartan HCT Actavis. Jednak w przypadku przedawkowania zalecane jest następujące postępowanie.

Należy rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli wskazane. W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza poprzez podanie izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Jeśli to konieczne należy kontrolować i wyrównać równowagę elektrolitów i kwasowo-zasadową w surowicy. Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartanu nie można usunąć poprzez hemodializę. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II + leki moczopędne.
Kod ATC: C09C A06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i odgrywającym istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Kandesartan cyleksetyl jest prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, przez hydrolizę estru podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT_1 , z silnym wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny lub innych układów enzymów zwykle związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE. Chociaż brak jest wpływu na rozkład kinin lub metabolizm innych substancji takich jak substancja P, antagoniści angiotensyny II nie mają prawdopodobnie związku z kaszlem. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których porównywano kandesartan cyleksetyl z inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazano, że częstość występowania kaszlu u pacjentów zażywających kandesartan cyleksetyl była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonów hormonalnych, ani kanałów jonowych mających duże znaczenie w fizjologii układu sercowo-naczyniowego. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

W randomizowanym badaniu klinicznym (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 70-89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przez średnio 3,7 roku, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mm Hg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mm Hg. W pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej - 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu, głównie w kanalikach dalszych nerek i pobudza 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 płynów zewnątrzkomórkowych oraz zmniejsza pojemność minutową serca i ciśnienie tętnicze krwi. Podczas długotrwałego leczenia, zmniejszony opór obwodowy powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Obszerne badania kliniczne pokazują, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd mają addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kandesartan cyleksetyl z hydrochlorotiazylem powoduje zależne od dawki i długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez odruchowego zwiększenia częstości rytmu serca. Brak danych wskazujących na występowanie znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin. Podczas dalszego leczenia, wyraźnie zauważalne obniżenie ciśnienia tętniczego występuje w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Kandesartan cyleksetyl z hydrochlorotiazylem podawany jeden raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin z niewielką różnicą między maksymalnym i minimalnym działaniem leku pomiędzy kolejnymi dawkami.

W randomizowanych badaniach metodą podwójnej ślepej próby, kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawkach 16 mg+12,5 mg, podawany raz na dobę znacząco silniej zmniejszał ciśnienie tętnicze krwi i zapewniał kontrolę ciśnienia tętniczego u znacząco większej liczby pacjentów niż produkt złożony zawierający losartan z hydrochlorotiazylem 50 mg+12,5 mg przyjmowany raz na dobę.

W randomizowanych badaniach metodą podwójnej ślepej próby, częstość występowania działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu, była mniejsza podczas leczenia kandesartanem cyleksetylem z hydrochlorotiazylem niż w przypadku leczenia produktami złożonymi zawierającymi inhibitory ACE z hydrochlorotiazylem.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanych placebo, prowadzonych równolegle) obejmujących odpowiednio 275 i 1524 randomizowanych pacjentów skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem 32 mg+12,5 mg i 32 mg+25 mg powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego odpowiednio o 22/15 mm Hg i 21/14 mm Hg i było znacznie bardziej skuteczne niż poszczególne składniki stosowane pojedynczo.

W randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby z grupą równoległą obejmującą 1975 randomizowanych pacjentów, którzy nie byli skutecznie kontrolowani dawką 32 mg kandesartanu cyleksetylu raz na dobę, dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg lub 25 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem w dawce 32 mg+25 mg było znacznie bardziej skuteczne niż skojarzenie substancji czynnych w dawce 32 mg+12,5 mg a całkowite średnie obniżenie ciśnienia wynosiło odpowiednio 16/10 mm Hg i 13/9 mm Hg.

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem jest podobna niezależnie od wieku i płci pacjentów.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z chorobą nerek/nefropatią, zmniejszoną czynnością lewej komory serca/niewydolnością zastoinową serca i po przebytym zawale serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę żadnych produktów leczniczych.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetyl

Kandesartan cyleksetyl po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, przy bardzo małej zmienności osobniczej. Maksymalne stężenie (C_{max}) kandesartanu w surowicy jest osiągane po 3 do 4 godzin od zażycia

tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się różnicy w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Spożywany pokarm nie zmienia znacząco pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan jest w znacznym stopniu wiązany z białkami osocza (w ponad 99%). Objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego całkowita biodostępność wynosi około 70%. Jednoczesne spożywanie pokarmu zwiększa wchłanianie o około 15%.

Biodostępność może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami.

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

Biotransformacja i wydalanie

Kandesartan cyleksetyl

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i 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, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek. Okres półtrwania pozostaje niezmieniony (ok. 9 godzin) po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu po podaniu dawek wielokrotnych produktu złożonego w porównaniu z monoterapią.

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej przez filtrację kłębuszkową i czynne wydzielanie do kanalików nerkowych. Okres półtrwania $t_{1/2}$ hydrochlorotiazidu wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej jest wydalone z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazidu pozostaje niezmieniony (ok. 8 godzin) po podaniu hydrochlorotiazidu w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylem. Nie występuje dodatkowa kumulacja hydrochlorotiazidu po podaniu dawek wielokrotnych leku złożonego w porównaniu z monoterapią.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan cyleksetyl

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości $C_{\max}$ i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu do pacjentów młodych. Jednak, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po zażyciu kandesartanu z hydrochlorotiazylem, są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek $C_{\max}$ oraz AUC kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, ale okres półtrwania nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek $C_{\max}$ oraz AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 110%. Okres półtrwania $t_{1/2}$ kandesartanu w fazie eliminacji był około

dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakokinetyki u pacjentów poddawanych hemodializie były podobne do tych u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

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

Hydrochlorotiazyd

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono nowych, pod względem jakościowym, działań toksycznych produktu złożonego, różniących się od tych obserwowanych dla poszczególnych składników. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania samego kandesartanu wykazały wpływ dużych dawek kandesartanu na nerki oraz parametry czerwonych krwinek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. regeneracja, poszerzenie i bazofilia w kanalikach nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do działania hipotensyjnego, co powoduje zaburzenia przepływu nerkowego. Dodanie hydrochlorotiazydu nasila działanie nefrotoksyczne kandesartanu. Ponadto kandesartan powoduje rozrost lub przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że te zmiany spowodowane są farmakologicznym działaniem kandesartanu, a ich znaczenie kliniczne jest niewielkie.

Obserwowano toksyczny wpływ kandesartanu na płód w późniejszym okresie ciąży. Dodanie hydrochlorotiazydu nie wpływało znacząco na wynik badań nad rozwojem płodu u szczurów, myszy lub królików (patrz punkt 4.6).

Zarówno kandesartan, jak i hydrochlorotiazyd wykazują działanie genotoksyczne przy bardzo dużych stężeniach/dawkach. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności wskazują, że kandesartan i hydrochlorotiazyd stosowane w dawkach terapeutycznych nie wykazywały działania mutagennego lub klastogennego w warunkach klinicznych.

W przypadku obu składników nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

Candesartan HCT Actavis, 8 mg + 12,5 mg: 18399
Candesartan HCT Actavis, 16 mg + 12,5 mg: 18400

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.06.2012