

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbicombi, 8 mg + 12,5 mg, tabletki
Karbicombi, 16 mg + 12,5 mg, tabletki
Karbicombi, 32 mg + 12,5 mg, tabletki
Karbicombi, 32 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Karbicombi, 8 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*candesartanum cilexetili*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Karbicombi, 16 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*candesartanum cilexetili*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Karbicombi, 32 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*candesartanum cilexetili*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Karbicombi, 32 mg + 25 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*candesartanum cilexetili*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	8 mg+12,5 mg	16 mg+12,5 mg	32 mg+12,5 mg	32 mg+25 mg
Laktoza	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

8 mg + 12,5 mg: białe, dwuwypukłe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

16 mg + 12,5 mg: jasnoróżowe, dwuwypukłe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

32 mg + 12,5 mg: żółtawobiałe, dwuwypukłe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

32 mg + 25 mg: jasnoróżowe, dwuwypukłe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karbicombi wskazany jest w:

- leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Karbicombi to jedna tabletka raz na dobę. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników (kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu). Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu leczniczego Karbicombi. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki kandesartanu cyleksetylu podczas zmiany z monoterapii hydrochlorotiazydem. Produkt leczniczy Karbicombi może być stosowany u pacjentów, u których nie osiągnięto optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylu lub hydrochlorotiazydem.

Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmniejszona objętość krwi krążącej

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego (np. u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej) zaleca się stopniowe zwiększanie dawki kandesartanu cyleksetylu (w tej grupie pacjentów należy rozważyć początkową dawkę 4 mg kandesartanu cyleksetylu).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 -80 ml/min/1,73 m² pow. ciała) zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

Karbicombi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m² pow. ciała) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby zaleca się stopniowe zwiększanie dawki kandesartanu cyleksetylu. Karbicombi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) zastojem żółci (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Karbicombi u dzieci poniżej w wieku 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Karbicombi może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Brak klinicznie istotnych interakcji między hydrochlorotiazydem a przyjmowanym pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na substancje czynne będące pochodnymi sulfonamidu. Hydrochlorotiazyd jest substancją czynną będącą pochodną sulfonamidu.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powierzchni ciała).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) zastój żółci (cholestaza).
- Oporna na leczenie hipokaliemia i hiperkalcemia.
- Dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Karbicombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $\text{GFR} <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia 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

Tak jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać wystąpienia zaburzeń czynności nerek u wrażliwych pacjentów leczonych produktem leczniczym Karbicombi (patrz punkt 4.3).

Przeszczep nerki

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Karbicombi u pacjentów po przebytym przeszczepie nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną nerkę, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (ang. AIIARs), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie, opisywane po zastosowaniu innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Karbicombi przed wyrównaniem niedoboru sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych AIIARs (antagonistami receptora angiotensyny II) w trakcie znieczulenia i (lub) zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być na tyle

ciężkie, że może być konieczne podanie dożylnych płynów i (lub) leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby tiazidy należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej. Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu leczniczego Karbicombi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej bądź też z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Karbicombi u tych pacjentów.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu okresową kontrolę stężeń elektrolitów w surowicy. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiperkalcemię, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezmię i zasadowicę hipochloremiczną).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować przemijające i nieco podwyższone stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazidy należy odstawić przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd w sposób zależny od dawki zwiększa wydalanie potasu z moczem, co może prowadzić do hipokaliemii. Działanie to wydaje się mniejsze, gdy hydrochlorotiazyd podaje się w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, zwiększonym wydalaniem moczu, otrzymujących doustnie niedostateczną ilość elektrolitów oraz u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu może wywoływać hiperkaliemię, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca i (lub) zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Karbicombi i inhibitorów ACE, aliskirenu, leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. soli sodowej heparyny, kotrimoksazolu znanego również jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu we krwi, gdy jest to konieczne. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezmi.

Zaburzenia metaboliczne i hormonalne

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może powodować zmniejszenie tolerancji glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. W trakcie leczenia tiazydami może dojść do ujawnienia cukrzycy utajonej. Z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi wiązały się przypadki zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Dla dawek zawartych w produkcie leczniczym Karbicombi obserwowano jedynie minimalne zaburzenia tego typu. Tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i mogą powodować napady dny moczanowej u nadwrażliwych pacjentów.

Nadwrażliwość na światło

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło w czasie stosowania tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło,

zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie leczenia diuretykiem, zaleca się ochronę miejsc narażonych na działanie promieni słonecznych lub sztucznych promieni UVA.

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń i czynność nerek zależą przede wszystkim od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) stosowanie innych produktów leczniczych wpływających na ten układ, w tym AIIRAs, wiązało się z ciężkim niedociśnieniem tętniczym, azotemią, skąpomoczem lub rzadko z ciężką niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku każdego innego leku przeciwnadciśnieniowego, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub ze zmianami miażdżycowymi naczyń mózgowych może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednak są bardziej prawdopodobne u osób z takim wywiadem. Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Karbicombi.

Produkt leczniczy Karbicombi zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ciąża

Leczenia AIIRAs nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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 (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Karbicombi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę 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 przesączenia może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na przerwaniu stosowania leku, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączenia może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: warfaryną, digoksyną, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamidem i nifedypina. Podczas tych badań nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji.

Możliwe jest zwiększenie utraty potasu wywoływanej przez hydrochlorotiazyd przez inne leki powodujące zwiększenie wydalania potasu i hipokaliemię (np. inne kaliuretyczne leki moczopędne, leki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, sól sodową penicyliny G, pochodne kwasu salicylowego, steroidy, ACTH).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Karbicombi i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. soli sodowej heparyny, kotrimoksazolu znanego również jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy, gdy jest to konieczne (patrz punkt 4.4).

Hipokaliemia i hipomagnezemia wywoływane przez stosowanie leków moczopędnych sprzyjają wystąpieniu potencjalnych kardiotoksycznych działań niepożądanych glikozydów naparstnicy i leków przeciwaritmicznych. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy podczas stosowania produktu leczniczego Karbicombi z tymi lekami oraz z następującymi lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, disopiramid),
- 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 leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina i.v.).

Podczas jednoczesnego podawania inhibitorów ACE lub hydrochlorotiazydu z litem obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Podobne działanie zgłaszano w przypadku AIIRAs. Stosowanie kandesartanu i hydrochlorotiazydu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie AIIRAs z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce > 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może spowodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, równoczesne stosowanie AIIRAs i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować taką terapię skojarzoną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjentów. Należy również rozważyć

kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a także okresowo w trakcie leczenia.

Stosowanie NLPZ osłabia moczopędne i przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu. Kolestypol i cholestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryny).

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy ze względu na zmniejszenie jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania suplementów wapnia lub witaminy D należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio modyfikować dawkę.

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu. Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i szybkości opróżniania żołądka.

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie nerkowe leków cytostatycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

Jednoczesne spożywanie alkoholu lub zastosowanie barbituranów lub leków znieczulających może zwiększać skłonność do niedociśnienia ortostatycznego.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zmniejszać tolerancję glukozy. Może być konieczna zmiana dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w związku z możliwością niewydolności nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Hydrochlorotiazyd może powodować zmniejszenie reakcji tętnic na aminy presyjne (np. adrenalinę), jednak nie w takim stopniu, aby wyeliminować działanie zwiększające ciśnienie.

Hydrochlorotiazyd może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie przy stosowaniu dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod.

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań, takich jak dna moczanowa.

Jednoczesne podawanie z baklofenem, amifostyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwpychotycznymi lub neuroleptykami może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe i prowadzić do wystąpienia niedociśnienia.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

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

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs, powinny być poddane dokładnej obserwacji w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Karbicombi podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd w niewielkich ilościach wydzielany jest do mleka kobiet karmiących piersią.

Tiazydy podawane w dużych dawkach powodują zwiększoną diurezę, która może hamować produkcję mleka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Karbicombi w czasie karmienia piersią. Jeśli produkt leczniczy Karbicombi jest stosowany w czasie karmienia piersią, należy stosować możliwe najmniejszą jego dawkę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Karbicombi na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Karbicombi mogą niekiedy wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w kontrolowanych badaniach klinicznych nad Karbicombi były łagodne i przemijające. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych, był podobny w grupie leczonej Karbicombi (2,3-3,3%) i w grupie placebo (2,7-4,3%).

W badaniach klinicznych nad Karbicombi działania niepożądane były ograniczone do tych, które zgłaszano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazydu.

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu cyleksetylu i po wprowadzeniu do obrotu. W analizie połączonych danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu określono przy założeniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych po stosowaniu kandesartanu cyleksetylu o co najmniej 1% większej niż po stosowaniu placebo:

W punkcie 4.8 zastosowano następujące definicje częstości występowania działań niepożądanych:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów/narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko Nieznana	Nudności Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności 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 mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u nadwrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane po stosowaniu hydrochlorotiazydu w monoterapii, zazwyczaj w dawkach 25 mg lub większych.

Klasyfikacja układów/narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹

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	Hiperglikaemia, 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 błędnikowego
	Rzadko	Parestezje
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijające niewyraźne widzenie
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	Martwicze zapalenie tętnic (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie pęcherzyków płucnych i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcia
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka
	Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty skórny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Cukromocz
	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
	Rzadko	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów
	Rzadko	Zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) i kreatyniny w surowicy

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH:

Al. Jerozolimskie 181C, 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest gwałtowna utrata płynów i elektrolitów. Mogą być również obserwowane takie objawy, jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, zwiększone pragnienie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, uspokojenie/obniżenie świadomości i kurcze mięśni.

Leczenie

Brak dostępnych dokładnych danych dotyczących postępowania po przedawkowaniu produktu leczniczego Karbicombi. Sugeruje się jednak podjęcie działań opisanych poniżej.

W przypadku istnienia odpowiednich wskazań należy rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z uniesionymi nogami. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza, podając 0,9% roztwór NaCl we wlewie. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy i równowagę kwasową. Jeśli to postępowanie nie będzie skuteczne, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę. 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 i leki moczopędne, kod ATC: C09DA06.

Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia, mającym istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób 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 zachodzą za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem, który podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany (na drodze hydrolizy estru) do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działa wybiórczo na receptory AT₁. Charakteryzuje się silnym

wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny (ACE) ani na inne układy enzymatyczne, które na ogół mają znaczenie w przypadku stosowania inhibitorów ACE. Ponieważ kandesartan nie ma wpływu na ACE, nie nasila też działania bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, by można łączyć AIIRAs z występowaniem kaszlu. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu z inhibitorami ACE częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów zażywających kandesartan cyleksetylu. Nie stwierdzono, aby kandesartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej. Działanie antagonistyczne na receptory AT_1 wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym „Study on Cognition and Prognosis in the Elderly”, w którym brało udział 4937 pacjentów w wieku podeszłym (w wieku od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych przez okres średnio 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 lub placebo, a w razie potrzeby też inne leki obniżające ciśnienie. W grupie pacjentów zażywających kandesartan uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem występowania podstawowego punktu końcowego badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób krążenia, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta). W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 osobołat, natomiast w grupie kontrolnej - 30,0 zdarzenia na 1000 osobołat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p=0,19$).

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywną resorpcję zwrotną sodu, głównie w dystalnych kanalikach nerkowych, i zwiększa wydalanie sodu, chlorków oraz wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w sposób zależny od dawki, z równoczesnym zwiększeniem wchłaniania zwrotnego wapnia. Hydrochlorotiazyd powoduje zmniejszenie objętości osocza i płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenie pojemności minutowej serca i obniżenie ciśnienia tętniczego. W trakcie długotrwałego leczenia do obniżenia ciśnienia tętniczego przyczynia się zmniejszenie oporu obwodowego.

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych wykazano, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko chorób krążenia i zgonu z ich powodu.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ 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).

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Karbicombi wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego, bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o ciężkim lub znacznym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub efektu „z odbicia” po przerwaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Karbicombi działanie przeciwnadciśnieniowe leku występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas długotrwałego leczenia pełne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zwykle w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Stosowanie produktu leczniczego Karbicombi raz na dobę zapewnia skuteczne i równe obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny, z niewielką różnicą pomiędzy działaniem maksymalnym i minimalnym (tuż przed przyjęciem kolejnej dawki) w okresie pomiędzy kolejnymi podaniami. W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby podawanie Karbicombi w dawce 16 mg + 12,5 mg raz na dobę powodował obniżenie ciśnienia tętniczego w istotnie większym stopniu i uzyskanie wyrównania ciśnienia tętniczego u istotnie większej liczby pacjentów niż stosowanie skojarzenia losartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 50 mg/12,5 mg podawanego raz na dobę. W randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym w szczególności kaszlu, była mniejsza w trakcie leczenia Karbicombi niż w trakcie leczenia lekami skojarzonymi inhibitorów ACE i hydrochlorotiazylu.

W dwóch badaniach klinicznych (randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, grupy równoległe) obejmujących 275 i 1524 dobranych losowo pacjentów przyjmujących Karbicombi w dawkach odpowiednio: 32 mg/12,5 mg i 32 mg/25 mg odnotowano obniżenie ciśnienia tętniczego odpowiednio o 22/15 mmHg i 21/14 mmHg. Obniżenie ciśnienia było znacząco większe niż w przypadku stosowania odpowiednich monoterapii.

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z grupą równoległą na 1975 losowo dobranych pacjentach, których ciśnienie tętnicze nie było optymalnie kontrolowane za pomocą kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg na raz na dobę, dodanie 12,5 mg lub 25 mg hydrochlorotiazylu spowodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Karbicombi w dawce 32 mg/25 mg był znacząco bardziej skuteczny niż w dawce 32 mg/12,5 mg, a całkowite średnie obniżenie ciśnienia krwi wynosiło odpowiednio 16/10 mmHg i 13/9 mmHg.

Karbicombi jest podobnie skuteczny u wszystkich pacjentów, bez względu na wiek i rasę.

Obecnie brak danych dotyczących stosowania Karbicombi u pacjentów z chorobami nerek/nefropatią, niewydolnością lewokomorową/zastoinową niewydolnością serca i po zawale mięśnia sercowego.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzone podawanie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem nie wpływa w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę żadnego z nich.

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan cyleksetyl po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Całkowita biodostępność kandesartanu cyleksetylu podanego w postaci roztworu doustnego wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy (C_{max}) występuje po upływie od 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 zależności od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, przy czym jego bezwzględna biodostępność wynosi około 70%. Równoczesne przyjęcie pokarmu powoduje zwiększenie wchłaniania o około 15%. Biodostępność może być zmniejszona u pacjentów z niewydolnością serca i znacznymi obrzękami.

Stopień związania hydrochlorotiazydu z białkami osocza wynosi około 60%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg mc.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan cyleksetylu

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest metabolizowana w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania dotyczące interakcji lekowych nie wskazują na wpływ leku na izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie podejrzewa się występowania interakcji *in vivo* z lekami o metabolizmie zależnym od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się w organizmie po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania kandesartanu pozostaje niezmieniony (około 9 godzin) po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem. Po wielokrotnym podawaniu leku złożonego nie stwierdza się dodatkowej kumulacji kandesartanu w organizmie w porównaniu do monoterapii.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg. 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 nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnego metabolitu.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i wydala się prawie wyłącznie w postaci niezmienionej drogą filtracji kłębuszkowej i czynnego wydzielania kanalikowego. Okres $t_{1/2}$ hydrochlorotiazydu w fazie eliminacji wynosi około 8 godzin. Około 70% dawki doustnej wydala się z moczem w ciągu 48 godzin. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu pozostaje niezmieniony (około 8 h) po podaniu hydrochlorotiazydu w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Nie dochodzi do dodatkowej kumulacji hydrochlorotiazydu po wielokrotnym podaniu preparatu skojarzonego w porównaniu do monoterapii.

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów

Kandesartan cyleksetylu

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) C_{max} i AUC kandesartanu są zwiększone o odpowiednio około 50% i 80% w porównaniu do młodych pacjentów. Stopień obniżenia ciśnienia tętniczego i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są jednak podobne po określonej dawce produktu leczniczego Karbicombi u młodych pacjentów i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu lekkim lub umiarkowanym obserwowano zwiększenie C_{max} i AUC kandesartanu w trakcie wielokrotnego podawania tego leku odpowiednio o około 50% i 70%, jednak bez zmiany $t_{1/2}$ w fazie eliminacji, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Odpowiednie zmiany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Wartość $t_{1/2}$ w fazie eliminacji kandesartanu była w przybliżeniu podwojona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W dwóch badaniach obejmujących pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano średnie zwiększenie AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu, a w drugim o 80% (patrz punkt 4.2). Brak doświadczeń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdza się wydłużenie $t_{1/2}$ hydrochlorotiazydu w fazie eliminacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano nowych, jakościowych efektów toksycznych po stosowaniu leku złożonego w porównaniu do stosowania każdego składnika oddzielnie. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Wpływ kandesartanu na nerki (w tym na regenerację, rozszerzenie i bazofilię kanalików nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do działania obniżającego ciśnienie prowadzącego do zmian przepływu nerkowego. Dodanie hydrochlorotiazydu powoduje nasilenie nefrotoksyczności kandesartanu. Co więcej, kandesartan indukował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te uznano za związane z właściwościami farmakologicznymi kandesartanu i mające niewielkie znaczenie kliniczne. Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży, podczas stosowania kandesartanu. Dodanie hydrochlorotiazydu nie wpływa istotnie na wynik badań nad rozwojem płodowym u szczurów, myszy lub królików (patrz punkt 4.6).

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują działania genotoksyczne w bardzo dużych stężeniach/dawkach. Dane z badań genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują na to, że kandesartan i hydrochlorotiazyd nie powinny wywierać działania mutagennego lub klastogennego w warunkach klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

8 mg +12,5 mg:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Karmeloza wapniowa
Makrogol 8000

16 mg+12,5 mg:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Karmeloza wapniowa
Makrogol 8000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

32 mg+12,5 mg:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Karmeloza wapniowa
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E 172)

32 mg+25 mg:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Karmeloza wapniowa
Makrogol 8000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w pudełku tekturowym:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania (blistry PVC/PVDC/Aluminium): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek w pudełku tekturowym

Opakowania (blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek w pudełku tekturowym

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg+12,5 mg: pozwolenie nr 18214

16 mg+12,5 mg: pozwolenie nr 18215

32 mg+12,5 mg: pozwolenie nr 18216

32 mg+25 mg: pozwolenie nr 18217

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.09.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.12.2023