

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cazacombi, 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza: laktoza 153,22 mg/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze. Produkt Cazacombi może być stosowany, gdy monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub tiazydowym lekiem moczopędnym nie była wystarczająco skuteczna.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy przyjmować jedną tabletkę produktu raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą w ilości co najmniej pół szklanki. Produkt Cazacombi może być przyjmowany przed lub po posiłku, ponieważ pokarm nie wpływa na jego wchłanianie. Dawkę dobową należy zawsze przyjmować mniej więcej o tej samej porze dnia.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne w dużych dawkach, na początku leczenia produktem Cazacombi może wystąpić objawowe niedociśnienie. Leki moczopędne należy odstawić na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Cazacombi.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na odstawienie leku moczopędnego, wówczas pacjent powinien być monitorowany przez kilka godzin od podania pierwszej dawki produktu Cazacombi, do czasu stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi.

#### *Dawkowanie w niewydolności nerek*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek dawkę produktu należy zmniejszyć i (lub) wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami, podobnie jak w przypadku stosowania cylazaprylu w monoterapii.

W przypadku stosowania cylazaprylu w monoterapii zaleca się następujący schemat dawkowania:

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Początkowa dawka cylazaprylu</b>	<b>Maksymalna dawka cylazaprylu</b>
>40 ml/min	1 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę
10 do 40 ml/min	0,5 mg raz na dobę	2,5 mg raz na dobę
<10 ml/min	0,25 do 0,5 mg raz lub dwa razy na tydzień, w zależności od obniżenia ciśnienia krwi w odpowiedzi na leczenie	

Pacjenci z ostrą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) powinni być leczeni nietiazydowymi lekami moczopędnymi. Z tego względu produkt Cazacombi nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych skuteczność i tolerancja cylazaprylu podawanego razem z hydrochlorotiazylem u pacjentów w podeszłym wieku były podobne jak u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Cazacombi u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne, którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1) lub inne pochodne sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).

Nadwrażliwość na inhibitory ACE w wywiadzie.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.

Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Bezmocz.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Objawowe niedociśnienie tętnicze*

Objawowe niedociśnienie tętnicze jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas leczenia produktem Cazacombi jest większe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. na skutek leczenia moczopędnego, ograniczenia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów lub w przypadkach ciężkiego renino-zależnego nadciśnienia tętniczego (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano również u pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez nich. Ryzyko niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Rozpoczynanie leczenia u takich pacjentów powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem medycznym; takich pacjentów należy również uważnie obserwować podczas zmiany dawki cylazaprylu i (lub) leku moczopędnego. Powyższe uwagi mogą również dotyczyć pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru naczyniowo-mózgowego.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy pacjenta ułożyć na plecach oraz, jeśli to konieczne, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do

podawania dalszych dawek produktu Cazacombi. Zazwyczaj można podawać je bez przeszkód, po zwiększeniu ciśnienia tętniczego w następstwie uzupełnienia objętości płynów krążących.

#### *Niewydolność serca*

Należy zachować ostrożność, stosując produkt u pacjentów z towarzyszącą umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa/miażdżycy tętnic*

Tak jak w przypadku wszystkich inhibitorów ACE, produkt Cazacombi należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, co ma miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując produkt u pacjentów z potwierdzoną miażdżycą naczyń wieńcowych lub mózgowych.

#### *Niewydolność nerek*

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $>30$  ml/min) należy odpowiednio zmodyfikować dawkę produktu.

U pacjentów z objawową niewydolnością nerek niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. Obserwowano wówczas, przypadki ostrej niewydolności nerek, które zwykle miały przemijający charakter.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku, gdy współistnieje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą medyczną, od małych dawek i z zachowaniem ostrożności przy zwiększaniu dawki i monitorowaniem czynności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia powyższych działań niepożądanych, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz monitorować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia produktem Cazacombi.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez współistniejącej choroby nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, gdy inhibitory ACE były podawane jednocześnie z lekiem moczopędnym. Zaburzenia te są zwykle umiarkowane nasilone i przemijające oraz częściej dotyczą pacjentów, z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) produktu Cazacombi.

#### *Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Cazacombi, obserwowano niekiedy obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych języka, głośni i (lub) krtani - objawy te mogą wystąpić w każdym okresie leczenia. Jeżeli pojawią się powyższe objawy, należy natychmiast odstawić produkt Cazacombi, a pacjent powinien pozostać pod obserwacją do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące jedynie twarz i wargi ustępowały na ogół bez leczenia; stosowanie leków przeciwhistaminowych łagodziło dolegliwości.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może być przyczyną śmierci. Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych. W takich przypadkach należy niezwłocznie zastosować leczenie doraźne w postaci podskórnego podania adrenaliny i (lub) podjąć działania mające na celu utrzymanie drożności dróg oddechowych.

W przypadku pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć zwiększone ryzyko jego wystąpienia w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3).

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas hemodializy*

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o wysokiej przepuszczalności, leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano niekiedy, zagrażające życiu, reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć, przerywając czasowo podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny przed każdą aferazą.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego na jad owadów błonkoskrzydłych*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych występowały rzadko zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdym zabiegiem odczulania. Reakcje te mogą wystąpić ponownie po wznowieniu leczenia.

#### *Niewydolność wątroby*

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczką cholestatyczną, prowadzącą do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) zgonu. Mechanizm tego zjawiska nie jest poznany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczką lub, którzy mają znacząco podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną.

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując produkt Cazacombi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nawet niewielkie zmiany w równowadze wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Pacjentów z niewydolnością wątroby należy uważnie monitorować.

#### *Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość*

Zgłaszano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości oraz niedokrwistości u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka neutropenię obserwuje się rzadko. Zarówno neutropenia, jak i agranulocytoza ustępują po zaprzestaniu leczenia inhibitorem ACE. Wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania cylazaprylu u pacjentów z chorobami tkanki łącznej obejmującymi naczynia, przyjmujących leki immunosupresyjne, allopuryinol lub prokainamid lub, gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie, jeśli współistnieją zaburzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów z tej grupy występowały ciężkie zakażenia oporne na intensywne leczenie antybiotykami. W przypadku podawania cylazyprylu takim pacjentom, należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, i poinformować ich o konieczności zgłaszania wszelkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie (np. ból gardła, gorączka).

#### *Rasa*

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak inne inhibitory ACE, cylazapryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reninowej osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Kaszel*

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Kaszel jest zazwyczaj nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE

powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

#### *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie*

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem leków powodujących niedociśnienie tętnicze, cylazapryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnie uwolnionej reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

#### *Hiperkaliemia*

Leczenie skojarzone produktem złożonym zawierającym cylazapryl i hydrochlorotiazyd zmniejsza ryzyko hipokaliemii z uwagi na hamowanie przez cylazapryl hipokalemicznego działania hydrochlorotiazynu. Podczas leczenia inhibitorami ACE, w tym cylazaprylem, obserwowano u niektórych pacjentów zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, niewyrównanej cukrzycy, jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub jednoczesnego stosowania leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest wskazane, zaleca się regularne oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

#### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy uważnie kontrolować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5). Pacjentów z cukrzycą należy obserwować pod kątem zmian w metabolizmie wodorowęglanów.

#### *Toczeń rumieniowaty układowy*

Należy wziąć pod uwagę możliwość zaostrzenia lub uaktywnienia toczenia rumieniowatego układowego.

#### *Czynność przytarczyc*

Hydrochlorotiazyd może zaburzać testy czynnościowe przytarczyc.

#### *Lit*

Na ogół nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i produktu Cazacombi (patrz punkt 4.5).

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli jest to wskazane, zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### *Laktoza*

Produkt Cazacombi zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu*

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu spowodowaną działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Jednak, jeśli takie leczenie skojarzone jest wskazane z powodu hipokaliemii,

należy zachować szczególną ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### *Leki moczopędne (tiazidy lub diuretyki pętlowe)*

W początkowym okresie terapii cylazaprylem, u pacjentów wcześniej leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych może dojść do zmniejszenia objętości krwi krążącej, co wiąże się z ryzykiem niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Ryzyko niedociśnienia można zmniejszyć, odstawiając leki moczopędne, zwiększając objętość krwi krążącej lub spożycie soli lub też rozpoczynając leczenie cylazaprylem w małych dawkach.

#### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne*

Stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może prowadzić do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego cylazaprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny, innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

#### *Lit*

Podczas równoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz jego toksyczności. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększyć stężenie litu, a tym samym zwiększyć ryzyko jego toksycznego działania podczas leczenia inhibitorami ACE. Nie zaleca się stosowania litu z cylazaprylem, a w przypadku, gdy jest to konieczne, należy regularnie oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki znieczulające/ leki narkotyczne*

Stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpsychotycznych równocześnie z inhibitorami ACE może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego z produktem Cazacombi (patrz punkt 4.4).

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory ACE, działając addycyjnie, powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy, w wyniku czego może dojść do pogorszenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować szczególną ostrożność stosując takie połączenie leków, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjenta, a po rozpoczęciu leczenia skojarzonego należy pamiętać o regularnej kontroli czynności nerek.

#### *Leki sympatykomimetyczne*

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

#### *Leki przeciwcukrzycowe*

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Dotyczy to zwłaszcza pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i leki beta-adrenolityczne*

Cylazapryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawce kardiologicznej), lekami trombolitycznymi i beta-adrenolitycznymi. Może być konieczna modyfikacja dawki.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia wywołana przez tiazidy może nasilać działanie glikozydów naparstnicy (ryzyko zatrucia).

### *Sotalol*

Uważa się, że występująca w przebiegu leczenia tiazydami hipokaliemia może zwiększać ryzyko arytmii wywołanej sotalolem (omdlenie, wydłużony odstęp QT).

## **4.6 Cięża lub laktacja**

### *Ciąża:*

Stosowanie produktu Cazacombi nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Cazacombi jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Cylazapryl*

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to wskazane, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje uszkodzenie ludzkiego płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz ma toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze.

### *Hydrochlorotiazyd*

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

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może zaburzać perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

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

### *Laktacja:*

Brak danych dotyczących przenikania cylazaprylu do mleka kobiet karmiących piersią.

Bardzo małe stężenia hydrochlorotiazylu wykryto w mleku kobiet karmiących piersią, jednakże ani cylazapryl ani hydrochlorotiazyl nie występują w stężeniach możliwych do oznaczenia we krwi noworodków karmionych piersią.

Stosowanie produktu Cazacombi w czasie karmienia piersią nie jest zalecane. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia wcześniaków oraz podczas pierwszych kilku tygodni po porodzie.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Niektóre działania niepożądane (np. zmęczenie oraz objawy obniżonego ciśnienia tętniczego krwi, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkiego reagowania. Należy to

wziąć pod uwagę przy podejmowania czynności wymagających koncentracji, np. prowadzenie samochodu lub obsługiwane maszyn w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono według częstości ich występowania w następujący sposób:

Bardzo często	( $\geq 1/10$ )
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rzadko	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Bardzo rzadko	( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się ich nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są ból głowy oraz zawroty głowy (4-6%).

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Rzadko:	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość
Bardzo rzadko:	zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszony hematokryt, zapalenie naczyń

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Radko:	reakcje anafilaktyczne
--------	------------------------

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często:	hiperurykemia i dna moczanowa, hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą
Niezbyt często:	hipomagnezemia, hiponatremia (w tym objawowa hiponatremia), hiperkaclemia, zasadowica hipochloremiczna, hipofosfatemia

##### *Zaburzenia psychiczne*

Rzadko:	depresja, splątanie, zaburzenia snu
---------	-------------------------------------

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Rzadko:	neuropatia, parestezje
---------	------------------------

##### *Zaburzenia oka*

Rzadko:	niewyraźnie widzenie
---------	----------------------

##### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często:	kołatanie serca
-----------------	-----------------

##### *Zaburzenia naczyń*

Niezbyt często:	niedociśnienie (również związane z przyjęciem pozycji stojącej)
-----------------	---

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często:	kaszel
Niezbyt często:	nieżyt błony śluzowej nosa
Rzadko:	zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: nudności  
Niezbyst często: dyspepsja, ból brzucha, jadłowstręt, wymioty, kolka, biegunka, zaparcia  
Rzadko: zaburzenia smaku

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zapalenie wątroby, cholestaza wewnątrzwątrobowa, zapalenie trzustki  
Nieznana: zwiększona aktywność transaminaz, podwyższone stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej i gammaglutamylu-transpeptydazy (gamma-GT), zapalenie wątroby z cholestazą z towarzyszącą martwicą lub bez niej

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyst często: obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i/lub gardła), wysypka, pokrzywka, nadwrażliwość na światło

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Rzadko: bóle stawów, bóle mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Rzadko: niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek  
Nieznana: ostra niewydolność nerek u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, zwężeniem tętnicy nerkowej lub zaburzeniami czynności nerek

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Rzadko: impotencja, ginekomastia

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: zmęczenie, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy  
Niezbyst często: ból w klatce piersiowej  
Rzadko: reakcje nadwrażliwości (gorączka, plamica, zapalenie naczyń)

#### *Badania diagnostyczne*

Niezbyst często: zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy  
Nieznana: neutropenia/leukopenia, hiponatremia, zwiększone stężenie lipidów (przy dużych dawkach tiazydów), cukromocz

Zgłaszano występowanie zespołu objawów klinicznych w skład, których mogą wchodzić wszystkie lub tylko niektóre z następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, ból/zapalenie mięśni, ból/zapalenie stawów, obecność przeciwciał ANA we krwi, przyspieszony odczyn OB, eozynofilia oraz leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Ponadto podczas leczenia cylazaprylem lub innymi inhibitorami ACE (oznaczone \*) dodatkowo obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane:

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego\*, niedokrwistość hemolityczna\*, powiększenie węzłów chłonnych\*, choroby autoimmunologiczne\*

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Bardzo rzadko: hipoglikemia\*

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyst często: zaburzenia nastroju\*

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego\*

#### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu, prawdopodobnie wtórne do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)\*, tachykardia\*, objaw Raynauda\*

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Często: objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie)\*

#### *Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*

Bardzo rzadko: zapalenie zatok\*, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc\*

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: dyspepsja\*

Rzadko: suchość w jamie ustnej\*

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit\*, niewydolność wątroby\*

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: świąd\*

Rzadko: łysienie\*, łuszczyca\*

Bardzo rzadko: obfite pocenie się\*, pęcherzyca\*, toksyczna nekroliza naskórka\*, zespół Stevensa-Johnsona\*, rumień wielopostaciowy\*

#### *Zaburzenia nerek i układu moczowego*

Rzadko: mocznica\*

## **4.9 Przedawkowanie**

#### *Cylazapryl*

Dane na temat przedawkowania są ograniczone.

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, które należy leczyć, podając płyny. Cylazaprylat, aktywny metabolit cylazaprylu, może być częściowo usunięty poprzez hemodializę. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Dane na temat przedawkowania są ograniczone.

Podanie małym dzieciom (w wieku 2 do 3 lat) dawek wynoszących 25 mg do 50 mg oraz dawek sięgających 1 g pacjentom dorosłym powodowało zatrucie o łagodnym charakterze.

*Objawy:* Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, pragnienie, odwodnienie, zasadowica metaboliczna. Początkowo wielomocz, a w przypadku dużej utraty płynów również skąpomocz, bezmocz. Objawami wtórnymi do utraty płynów i elektrolitów są: ból głowy, splątanie, zawroty głowy, parestezje, osłabienie mięśni, możliwe kurcze mięśni i śpiączka, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia, zmiany w zapisie EKG, arytmia. Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu.

*Leczenie:* Jeśli konieczne, można zastosować płukanie żołądka i węgiel aktywowany. Nawodnienie pacjenta, wyrównanie zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Przy ciężkim odwodnieniu/znaczących zaburzeniach elektrolitowych zaleca się stałą kontrolę zapisu EKG. Dalsze leczenie powinno mieć charakter objawowy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmaceutyczna: inhibitory ACE i leki moczopędne, kod ATC: C09BA08

Produkt Cazacombi jest lekiem złożonym zawierającym dwie substancje czynne: cylazapryl i hydrochlorotiazyd. Skojarzone działanie przeciwnadciśnieniowe cylazaprylu i hydrochlorotiazynu jest silniejsze niż każdej z substancji czynnej stosowanej w monoterapii. W zalecanych dawkach przeciwnadciśnieniowe działanie produktu utrzymuje się przez ponad 24 godziny.

Cylazapryl jest przekształcany do aktywnego metabolitu - cylazaprylatu, swoistego, długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), który hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez zahamowanie przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II, substancję silnie zwężającą naczynia krwionośne.

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym. Stosowanie tej substancji zwiększa aktywność reninową osocza i wydzielanie aldosteronu, co prowadzi do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi. Cylazapryl, poprzez blokowanie układu angiotensyna-aldosteron zmniejsza utratę potasu spowodowaną podawaniem leku moczopędnego. Skojarzone leczenie cylazaprylem i hydrochlorotiazynem prowadzi do większego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi dzięki uzupełniającym się mechanizmom działania.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po jednoczesnym podaniu cylazaprylu i hydrochlorotiazynu stężenie cylazaprylatu (aktywnego metabolitu cylazaprylu) w surowicy krwi osiąga stężenie o 20% wyższe niż po przyjęciu samego cylazaprylu. Jednoczesne stosowanie cylazaprylu i hydrochlorotiazynu (przy podawaniu w postaci produktu złożonego) nie ma wpływu na biodostępność zarówno cylazaprylu, jak i hydrochlorotiazynu.

Po skojarzonym podaniu doustnym cylazaprylu i hydrochlorotiazynu, cylazapryl szybko ulega wchłonięciu. Biodostępność cylazaprylatu wynosi 60%, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Cylazaprylat jest w 90% wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, efektywny okres półtrwania wynosi 9 godzin.

Po skojarzonym podaniu doustnym cylazaprylu i hydrochlorotiazynu, hydrochlorotiazyd szybko ulega wchłonięciu; maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Hydrochlorotiazyd jest wydalany w przede wszystkim postaci niezmienionej przez nerki, przy czym okres półtrwania w wynosi 7 do 11 godzin.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa leków, powodowały działania niepożądane w późnych etapach rozwoju płodowego prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych, zwłaszcza w obrębie czaszki. Uważa się, że te nieprawidłowości rozwojowe po części wynikają z bezpośredniego wpływu inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo z niedokrwienia będącego następstwem obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u matki oraz zmniejszenia płodowo-łożyskowego przepływu krwi i dopływu tlenu/składników odżywczych do płodu.

Wyniki badań nieklinicznych nie ujawniły działania teratogenne, mutagenne czy rakotwórczego hydrochlorotiazynu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Skrobia kukurydziana  
Talk  
Sodu stearylofumarany

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.  
28, 30, 56, 60, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**