

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 16 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 16 mg + 10 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 5 mg + 12,5 mg kapsułki, twarde

Jedna kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułki, twarde

Jedna kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu, 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 5 mg + 12,5 mg kapsułki twarde

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

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułki twarde

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 5 mg + 12,5 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa, twarda o rozmiarze „0”; biały korpus z czarnym nadrukiem „1”, pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona białym lub białawym proszkiem

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 10 mg + 12,5 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa, twarda o rozmiarze „0”; biały korpus z czarnym nadrukiem „2”, czerwone wieczko z czarnym nadrukiem „CAH”, wypełniona białym lub białawym proszkiem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zastępcze samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego po zastosowaniu terapii skojarzonej kandesartanu cyleksetylem, amlodypiną i hydrochlorotiazydem (HCT), przyjmowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed to 1 kapsułka na dobę.

Produkt leczniczy Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed nie jest odpowiedni do leczenia początkowego. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy dostosować dawkę dla każdego ze składników osobno. Po ustaleniu odpowiednich dawek możliwa jest zmiana na nowy produkt złożony.

U pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego po zastosowaniu stałych dawek cyleksetylu kandesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych jednocześnie można zmienić leczenie na produkt leczniczy Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed zawierający te same dawki składników.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania leku Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie.

Osoby w podeszłym wieku:

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

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku stosowania produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby:

Zaleca się ściśle kontrolowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Lek Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 5.2).

Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Kapsułki nie należy rozgryzać i należy ją przyjmować o tej samej porze każdego dnia.

Lek Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny bądź substancje czynne będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej znacznego stopnia)
- Hipowolemia
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Bezmocz
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza, stan przedśpiączkowy związany z zaburzeniami czynności wątroby.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia i hiperkalcemia.
- Objawowa hiperurykemia/dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR <60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest absolutnie konieczne, należy je prowadzić wyłącznie pod nadzorem specjalisty i dokonywać uważnej i częstej kontroli czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia kandesartanem cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u podatnych pacjentów można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem specjalisty i dokonywać uważnej i częstej kontroli czynności nerek, stężenia elektrolitów, kreatyniny i ciśnienia tętniczego. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy i mocznika we krwi.

Ostre toksyczne działanie na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu bardzo rzadko zgłaszano ciężkie przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc rozwija się zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Na początku objawy obejmują duszność, gorączkę, pogorszenie czynności płuc i niedociśnienie tętnicze. W przypadku podejrzenia ARDS należy przerwać stosowanie produktu Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed i zastosować odpowiednie leczenie. Nie należy podawać hydrochlorotiazydu pacjentom, u których w przeszłości wystąpił ARDS po przyjęciu hydrochlorotiazydu.

Przeszczepienie nerki

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego względu nie zaleca się stosowania cyleksetylu kandesartanu/hydrochlorotiazydu do momentu wyrównania tego stanu.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych AIIIRA może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może być ciężkie i może wymagać podania dożylnego płynów i (lub) leków wazopresyjnych.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej, mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania tiazydów pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu hydrochlorotiazydem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy rozpoczynać od dolnego zakresu dawek i zachować ostrożność, zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki i uważna obserwacja.

Niewydolność serca

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego względu nie zaleca się stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu hydrochlorotiazydem w tej populacji.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Należy wykonywać okresowe oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu. Pochodne tiazydowe, 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 powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc.

Przed wykonaniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie pochodnych tiazydowych. Diuretyki tiazydowe mogą wywołać hiponatremię lub nasilić obecną hiponatremię. W pojedynczych przypadkach obserwuje się hiponatremię z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Przed rozpoczęciem leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy wyrównać stężenie sodu i (lub) odwodnienie. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie potasu z moczem w sposób zależny od dawki, co może powodować hipokaliemię. To działanie hydrochlorotiazydu wydaje się być mniej wyraźne w przypadku jego stosowania w skojarzeniu z kandesartanem cyleksetylu. Ryzyko hipokaliemii może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, *ang. adrenocorticotropic hormone*). Leczenie kandesartanem cyleksetylu może powodować hiperkaliemię, szczególnie w przypadku występowania niewydolności serca i (lub) zaburzenia czynności nerek. Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu i inhibitorów ACE, aliskirenu, diuretyków oszczędzających potas, suplementacji potasem lub substytutów soli zawierających potas bądź innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może powodować wzrost stężenia potasu w surowicy. Należy odpowiednio kontrolować stężenie potasu. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Podczas leczenia tiazydami może ujawnić się utajona cukrzyca. Leczenie diuretykami tiazydowymi wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów. Przy dawkach zawartych w skojarzeniu kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu obserwowano jedynie minimalne działanie. Tiazydowe leki moczopędne zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy i mogą wywołać dnę moczanową u podatnych pacjentów.

Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptora AT1 w wyniku zmniejszenia objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu cyleksetylu należy dostosowywać ostrożnie, uważnie kontrolując ciśnienie tętnicze krwi.

Nadwrażliwość na światło

W trakcie stosowania diuretyków tiazydowych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło zaleca się odstawienie leczenia. Jeśli niezbędne jest wznowienie leczenia, zaleca się odpowiednią ochronę obszarów skóry narażonych na działanie promieniowania słonecznego lub sztucznego promieniowania UVA.

Wysiłek do naczyń i ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Hydrochlorotiazyd – sulfonamid, może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania leku tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć natychmiastową pomoc

medyczną lub interwencję chirurgiczną. Czynnikiem ryzyka sprzyjającym wystąpieniu ostrej jaskry zamkniętego kąta może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowy rak skóry

Na podstawie Duńskiego Krajowego Rejestru Chorób Nowotworowych w dwóch badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowego raka skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i rak płaskonabłonkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*)] wraz ze zwiększeniem skumulowanej dawki hydrochlorotiazydu (HCTZ). Prawdopodobnym mechanizmem wystąpienia nieczerniakowego raka skóry może być fotouczulające działanie HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku wystąpienia nieczerniakowego raka skóry i zalecić regularne kontrolowanie skóry w kierunku nowych zmian oraz niezwłoczne zgłaszanie wszelkich podejrzanych zmian skórnych. Należy zalecić pacjentom podjęcie możliwych działań zapobiegawczych, takich jak ograniczenie ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV oraz – w przypadku ekspozycji – odpowiednią ochronę w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka skóry. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie zbadać, z uwzględnieniem badań histologicznych wycinków biopsyjnych. Może także być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił nieczerniakowy rak skóry (patrz również punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki leku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ogólne

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym. U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ, w tym AIIRA, wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczou lub w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub miażdżycową chorobą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takich chorób w wywiadzie, ale są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano zaostrzenie lub uczynnienie tocznia rumieniowatego układu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRA w trakcie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania stosowania AIIRA, pacjentki planujące ciążę powinny otrzymać inne leczenie hipotensyjne o znanym profilu bezpieczeństwa u ciężarnych. Po stwierdzeniu ciąży leczenie AIIRA należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Nie należy stosować tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Azorubina (E122) i Żółcień pomarańczowa (E110)

Lek Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed zawiera azorubinę (E122) i żółcień pomarańczową (E110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji leku Candesartan Cilexetil + Amlodipine +

Hydrochlorothiazide Adamed z innymi produktami leczniczymi. Dlatego w tym punkcie przedstawiono jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi znane dla poszczególnych substancji czynnych.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed może nasilać hipotensyjne działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki lub leki przeciwdepresyjne.

Potencjalne interakcje związane z kandesartanem cyleksetylu

Do substancji badanych w klinicznych badaniach farmakokinetycznych należą: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Równoczesne stosowanie z diuretykami oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas i innymi produktami leczniczymi (np. heparyna) może powodować zwiększenie stężenia potasu. Należy odpowiednio kontrolować stężenie potasu jeśli konieczne (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku zastosowania AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badań klinicznych wskazują, 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).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić w przypadku AIIRA. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli zastosowanie takiego skojarzenia okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRA z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3g/dobę) i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Potencjalne interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę, co może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. W związku z tym konieczna może być obserwacja kliniczna i dostosowanie dawkowania.

Induktory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć modyfikację dawki, zarówno podczas stosowania amlodypiny z innymi lekami, szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu.

Grejpfrut

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności leku u niektórych pacjentów, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano letalne migotanie komór i zapaść krążeniową z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych leków hipotensyjnych.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie został w pełni poznany. W celu uniknięcia toksycznych działań takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkowanie.

Inhibitory mTOR (ssaczego celu rapamycyny):

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A, a amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Amlodypina może być podawana jednocześnie z inhibitorami mTOR, co zwiększa ekspozycję na inhibitor mTOR.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych z cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0% – 40%). Należy rozważyć kontrolę stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna: Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Możliwe interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Leki, których równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu (patrz punkt 4.4) może być nasilone w wyniku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych związanych z utratą potasu i hipokaliemią (np. innych diuretyków kaliuretycznych, leków przeczyszczających, kortykosteroidów, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej penicyliny G lub pochodnych kwasu salicylowego).

Lit

Tiazydy zmniejszają wydalanie litu przez nerki. Donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania. Jeśli konieczne jest zastosowanie suplementów wapnia, należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować jego dawkę.

Żywiec: cholestyramina i kolestypol

W obecności żywic anionowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana stosowaniem tiazydów mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy oraz wykonywanie EKG w przypadku stosowania produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydami naparstnicy i lekami przeciwartmicznymi) oraz z następującymi produktami leczniczymi wywołującymi częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi), w przypadku których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdępresyjnych, przeciwpchotycznych, przeciwpadaczkowych itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych produktów leczniczych (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niedepolaryzujące leki zwiętrzające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiętrzających mięśnie szkieletowe.

Leki przeciwpcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Zwiększenie biodostępności tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego i tempa opróżniania żołądka.

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (leki doustne i insulina)

Leczenie tiazydami może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

NLPZ mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu podczas jednoczesnego stosowania. Ponadto jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i NLPZ może prowadzić do zaburzenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Tiazydy mogą nasilać działanie hiperglikemizujące leków beta-adrenolitycznych i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie leków z grupy tiazydów może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych przez nerki i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Salicylany

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

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

Cyklosporyna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA):

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), takich jak kandesartan cyleksetylu, w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania stosowania AIIRA, pacjentki planujące ciążę powinny otrzymać inne leczenie hipotensyjne o znanym profilu bezpieczeństwa u ciężarnych. Po stwierdzeniu ciąży leczenie AIIRA należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

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

W przypadku ekspozycji na AIIRA od drugiego trymestru ciąży zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, należy poddać ścisłej obserwacji w kierunku niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania wysokich dawek (patrz punkt 5.3). Leczenie w czasie ciąży jest zalecane jedynie wówczas, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży 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 przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Candesartan Cilaxetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed w okresie karmienia piersią i preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Tiazydy w dużych dawkach wywołujące silną diurezę mogą hamować wytwarzanie mleka. Amlodypina również przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta nie jest znany. Nie wiadomo, czy kandesartan cyleksetylu przenika do mleka matki.

Płodność

Kandesartan cyleksetylu nie miał niekorzystnego wpływu na płodność szczurów.

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

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie miał wpływu na płodność i zapłodnienie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących lek Candesartan Cilaxetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed odczuwających zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania substancji czynnych oddzielnie podano według następującej grupy częstości występowania:

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy)			Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu oddechowego	Często		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo rzadko		
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko		Bardzo rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość		Bardzo rzadko	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			Częstość nieznana
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne		Bardzo rzadko	
	Reakcje nadwrażliwości			Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Bardzo rzadko		
	Hiponatremia	Bardzo rzadko		Niezbyt często
	Hiperglikemia		Bardzo rzadko	Często
	Hipokaliemia, hiperurykemia, zwiększenie stężenia lipidów w surowicy (zwłaszcza podczas leczenia dużymi dawkami)			Często
	Hipomagnezemia, hiperkalcemia,			Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
	zasadowica hipochloremiczna, hipofosfatemia			
Zaburzenia psychiczne	Depresja,		Niezbyt często	Rzadko
	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność		Niezbyt często	
	Stan splątania		Rzadko	
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność		Często	
	Zawroty głowy	Często	Często	Rzadko
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często		
	Bóle głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często	Często
	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica		Niezbyt często	
	Wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa		Bardzo rzadko	
	Zaburzenia pozapiramidowe		Częstość nieznana	
	Parestezje		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia		Często	Rzadko
	Wysięk do naczyniówki, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		Niezbyt często	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)		Niezbyt często	Rzadko
	Kołatanie serca		Często	
	Zawał mięśnia sercowego		Bardzo rzadko	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca		Często	
	Niedociśnienie		Niezbyt często	
	Zapalenie naczyń krwionośnych		Bardzo rzadko	
	Niedociśnienie ortostatyczne			Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Niezbyt często	
	Duszność		Często	
	Zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc			Rzadko
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> , ARDS) (patrz punkt 4.4)			Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo rzadko	Często	Często
	Ból brzucha, niestrawność		Często	
	Jadłowstręt			Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe,			Rzadko
	Zaparcia			Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia)		Często	
	Biegunka	Częstość nieznana	Często	Niezbyt często
	Wymioty		Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość w jamie ustnej		Niezbyt często	
	Zapalenie trzustki		Bardzo rzadko	Rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł		Bardzo rzadko	
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Nieprawidłowa czynność wątroby	Bardzo rzadko		
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Zażółcenie powłok skórnych, żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)		Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Wysypka, pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Często

	Świąd	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry,		Niezbyt często	
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
	nadmierna potliwość, osutka			
	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy		Bardzo rzadko	
	Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Reakcje nadwrażliwości na światło		Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka		Częstość nieznana	Bardzo rzadko
	Martwicze zapalenie naczyń			Rzadko
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, reakcje przypominające skórny toczень rumieniowaty, uaktywnienie skórniego tocznia rumieniowatego			Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Obrzęki wokół kostek		Często	
	Skurcze mięśni		Często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów	Bardzo rzadko		Rzadko

	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu		Niezbyt często	
--	---	--	-------------------	--

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*		
		Kandesartan cyleksetylu	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
	Ostra niewydolność nerek,			Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja		Niezbyt często	Rzadko
	Ginekomastia		Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk		Bardzo często	
	Uczucie zmęczenia		Często	
	Oslabienie		Często	Częstość nieznana
	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie		Niezbyt często	
	Gorączka			Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Niezbyt często	

* najczęściej współistniejące z cholestazą

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zgłaszano przypadki wysięku do naczyniówki z ubytkiem pola widzenia po zastosowaniu diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych.

Wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, podczas stosowania kandesartanu obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów otrzymujących kandesartan zazwyczaj nie jest konieczne rutynowe monitorowanie parametrów laboratoryjnych. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Nieczerniakowy rak skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między skumulowaną dawką HCTZ a występowaniem nieczerniakowego raka skóry (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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W oparciu o dane farmakologiczne można przypuszczać, że głównymi objawami przedawkowania cyleksetylu kandesartanu będą objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania (do 672 mg cyleksetylu kandesartanu), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakońzonego zgonem. Rzadko zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i wymagający wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Głównym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu jest gwałtowna utrata płynów i elektrolitów. Można również zaobserwować objawy takie jak zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, pragnienie, częstoskurcz, komorowe zaburzenia rytmu serca, ospałość/zaburzenia świadomości i kurcze mięśni.

Leczenie:

W przypadku przedawkowania leku Candesartan Cilaxetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku oraz od nasilenia objawów.

Jeśli do przyjęcia leku doszło niedawno, można rozważyć płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych osób podanie węgla aktywowanego natychmiast lub do 2 godzin po przyjęciu amlodypiny znacznie zmniejsza wchłanianie amlodypiny.

Klinicznie istotne niedociśnienie na skutek przedawkowania produktu Candesartan Cilaxetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed wymaga aktywnego wspomagania czynności układu krążenia, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontroli objętości płynów krążących i wydalanego moczu. W przywróceniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych oraz ciśnienia tętniczego krwi, pomocny może być lek obkurczający naczynia krwionośne, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Dożylna podanie glukoianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny. Kandesartan nie może zostać usunięty z organizmu drogą hemodializy. Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści. Nie wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), inne połączenia, kod ATC: C09DX06

Lek Candesartan Cilaxetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed to skojarzenie blokera receptora angiotensyny II, cyleksetylu kandesartanu, blokera kanału wapniowego, benzenosulfonianu amlodypiny i tiazydowego leku moczopędnego, hydrochlorotiazydu. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Mechanizm działania

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem odpowiednim do podawania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany w substancję czynną, kandesartan, w procesie hydrolizy estrów podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II jest podstawowym hormonem wazoaktywnym układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Działanie angiotensyny II polega na zwężaniu naczyń, pobudzaniu syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulacji serca i zwrotnym wchłanianiu sodu przez nerki. Kandesartan blokuje działanie angiotensyny II powodujące skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu poprzez blokowanie jej wiązania się z receptorem AT1 w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i nadnerczach. Działanie kandesartanu jest niezależne od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm kandesartanu wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia reniny i angiotensyny I i II w osoczu oraz pewne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Amlodypina jest antagonistą kanałów wapniowych, który hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia poprzez zależne od potencjału kanały typu L do serca i mięśni gładkich. Amlodypina jest względnie naczynioselektywna, przy czym wywiera ona większy wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Hipotensyjne działanie amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, a tym samym ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm hipotensyjnego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest w pełni poznany. Tiazidy wpływają na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w mniej więcej równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazidu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza i zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W sprzężeniu renina-aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II wpływa na odwrócenie utraty potasu związanej z działaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan nie hamuje aktywności ACE, przekształcającej angiotensynę I do angiotensyny II oraz powodującej rozpad bradykininy. Nie wpływa na aktywność ACE i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących cyleksetyl kandesartanu z inhibitorami ACE, u pacjentów otrzymujących cyleksetyl kandesartanu częstość występowania kaszlu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych, które mają duże znaczenie w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT1) powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Kandesartan i hydrochlorotiazyd wykazują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypina powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Brak jest dowodów na niedociśnienie tętnicze po podaniu pierwszej dawki, tachyfilaksję podczas długotrwałego leczenia i na nadciśnienie z odbicia po nagłym przerwaniu leczenia. Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Długotrwałe stosowanie amlodypiny nie powoduje znaczących zmian częstości akcji serca ani stężenia katecholamin w osoczu. U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny zmniejszają nerkowy opór naczyniowy i zwiększają współczynnik przesączania kłębuszkowego oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmiany frakcji filtracyjnej czy białkomoczu. W badaniach hemodynamicznych u pacjentów z niewydolnością serca oraz w badaniach klinicznych opartych na próbach wysiłkowych u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA stwierdzono, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, mierzonego na podstawie tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Hydrochlorotiazyd hamuje aktywną resorpcję zwrotną sodu, głównie w dystalnych kanalikach nerkowych, i zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody. Wydalanie potasu i magnezu przez nerki zwiększa się w zależności od dawki, natomiast wapń jest wchłaniany zwrotnie w większym stopniu. Hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość osocza i płynu pozakomórkowego oraz pojemność minutową serca i obniża ciśnienie tętnicze. Podczas długotrwałej terapii, zmniejszona oporność tkanek obwodowych przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowego przyspieszenia akcji serca. Żadne dane nie wskazują na występowanie poważnego lub nadmiernego niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki cyleksetylu kandesartanu działanie hipotensyjne rozpoczyna się zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, większość efektu obniżenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu jakiegokolwiek dawki zostaje na ogół osiągnięta w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Według metaanalizy średnie dodatkowe działanie po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można się spodziewać więcej niż przeciętnego działania. Stosowanie cyleksetylu kandesartanu raz na dobę zapewnia skuteczną i jednolitą redukcję ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielką różnicą pomiędzy działaniem obserwowanym przy najwyższym i najniższym stężeniu leku podczas przerwy w dawkowaniu. Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz tolerancję kandesartanu i losartanu porównano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem łącznie 1268 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Minimalne obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania cyleksetylu kandesartanu w dawce 32 mg raz na dobę oraz 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia tętniczego wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

W przypadku stosowania cyleksetylu kandesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem występuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również w przypadku stosowania cyleksetylu kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (zwykle z małą aktywnością reniny) niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras (14,4/10,3 mmHg względem 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi przez nerki i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej, albo zwiększa go, podczas gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracyjna zmniejszają się. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią leczenie hipotensyjne przy zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu spowodowało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności (CI) 15–42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 8–16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 osób w podeszłym wieku (w wieku 70–89 lat, z czego 21% stanowili pacjenci w wieku 80 lat lub starsi) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 3,7 roku (badanie oceniające funkcje poznawcze i rokowanie u osób w podeszłym wieku). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo w skojarzeniu z innym leczeniem hipotensyjnym, dodawanym w razie konieczności. Ciśnienie tętnicze obniżono z wartości 166/90 do 145/80 mmHg w grupie leczonej kandesartanem cyleksetylu i z wartości 167/90 do 149/82 mmHg w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono znaczącej statystycznie różnicy w zakresie

pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. poważnego incydentu sercowo-naczyniowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu niezakończony zgonem i zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie leczonej kandesartanem odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat w porównaniu z 30,0 zdarzeniami na 1000 pacjentolat w grupie kontrolnej (ryzyko względne 0,89, 95% CI: od 0,75 do 1,06, $p=0,19$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano zastosowanie inhibitora ACE w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie bądź 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) sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, wyniki te mają również znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i 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, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obydwojoma z nich. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zarówno zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i udar mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo, a zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były zgłaszane częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania amlodypiny

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową (ChW)

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową (ChW) oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 1997 pacjentów (ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Spośród tych pacjentów 663 było leczonych amlodypiną w dawce 5–10 mg, 673 pacjentów było leczonych enalaprylem w dawce 10–20 mg, a 655 pacjentów otrzymywało placebo jako uzupełnienie standardowego leczenia statynami, beta-adrenolitykami, diuretykami i kwasem acetylosalicylowym przez 2 lata. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną było związane z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej oraz zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z ChW.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych klinicznych punktów końcowych w badaniu CAMELOT

Wyniki	<u>Wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba (%)</u>			<u>Amlodypina względem placebo</u>	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość <i>P</i>
<u>Pierwszorzędowny punkt końcowy</u>					

Tabela 1. Częstość występowania istotnych klinicznych punktów końcowych w badaniu CAMELOT					
	<u>Wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba (%)</u>			<u>Amlodypina względem placebo</u>	
Wyniki	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość <i>P</i>
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Poszczególne składowe</u>					
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Zawał serca niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Udar lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizacja w związku z zastoinową niewydolnością serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nie dotyczy	0,04
Nowe wystąpienie choroby obwodowych naczyń krwionośnych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24
Objaśnienia skrótów: CI: przedział ufności; MI: zawał mięśnia sercowego; TIA: przemijający napad niedokrwienny.					

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania hydrochlorotiazydu

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między skumulowaną dawką HCTZ a występowaniem nieczerniakowego raka skóry. W jednym badaniu uczestniczyła populacja obejmująca 71 533 pacjentów z BCC i 8629 pacjentów z SCC dopasowanych do odpowiednio 1 430 833 i 172 462 pacjentów z grupy kontrolnej. Stosowanie HCTZ w dużych ilościach (łącznie $\geq 50\,000$ mg) było związane ze skorygowanym OR wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) dla SCC.

Zaobserwowano wyraźną zależność odpowiedzi od skumulowanej dawki zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek pomiędzy rakiem wargi (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadki raka wargi dopasowano do 63 067 osób z populacji kontrolnej, stosując strategię doboru próby z populacji objętej ryzykiem. Wykazano zależność odpowiedzi od skumulowanej dawki ze skorygowanym OR wynoszącym 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), który wzrastał do OR 3,9 (3,0–4,9) w przypadku stosowania leku w dużych ilościach ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7–10,5) w przypadku największej skumulowanej dawki ($\sim 100\,000$ mg) (patrz także punkt 4.4).

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia kandesartanu + amlodypiny + hydrochlorotiazydu

W jednym wieloośrodkowym badaniu oceniano skuteczność cyleksetylu kandesartanu stosowanego w monoterapii, lub w skojarzeniu z amlodypiną, lub w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem, w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Po 2-tygodniowym okresie wstępnym z zastosowaniem placebo w warunkach pojedynczo ślepej próby pacjenci rozpoczynali 12-tygodniowy okres ustalania dawki w warunkach otwartej próby. Dawkę cyleksetylu kandesartanu zwiększono z 8 do 16 mg raz na dobę;

w razie potrzeby dołączano także kolejno amlodypinę (5 mg raz na dobę), hydrochlorotiazyd (25 mg raz na dobę) oraz dodatkowy lek. Następnie pacjenci rozpoczynali końcowy 4-tygodniowy, prowadzony metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, randomizowany, kontrolowany placebo okres odstawienia kandesartanu stosowanego w monoterapii. Zakwalifikowano łącznie 216 pacjentów. Po 2-tygodniowym okresie wstępnym z zastosowaniem tabletek placebo średnie ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej wynosiło 175/108 mmHg. Pod koniec 12-tygodniowego okresu dostosowywania dawki/leczenia podtrzymującego średnie ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej spadło do 141/88 mmHg; łącznie 29 pacjentów było leczonych cyleksetylem kandesartanu (16 mg) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg) i hydrochlorotiazydem (25 mg). U 67 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo, u których odstawiono kandesartan, wystąpił znaczny wzrost średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (13/6 mmHg) w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie kandesartanem (ANCOVA, $P < 0,0001$). Stwierdzono, że cyleksetyl kandesartanu jest skutecznym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze, kiedy stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z amlodypiną lub amlodypiną i hydrochlorotiazydem w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Lek był dobrze tolerowany przez cały okres trwania badania klinicznego.

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymogu przedkładania wyników badań leku Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed dla wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży w zatwierdzonym wskazaniu (informacje na temat stosowania w populacji pediatrycznej można znaleźć w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyleksetyl kandesartanu

Wchłanianie i dystrybucja:

Po podaniu doustnym cyleksetyl kandesartanu zostaje przekształcony w substancję czynną kandesartan. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym roztworu cyleksetylu kandesartanu wynosi około 40%. Względna biodostępność cyleksetylu kandesartanu w postaci tabletki w porównaniu z tym samym roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Średnie wartości maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) osiągnęte są po 3–4 godzinach po przyjęciu kapsułki. Stężenie kandesartanu w surowicy w przedziale dawek terapeutycznych wzrasta liniowo wraz ze wzrostem dawek. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu związanych z płcią. Pokarm nie wpływa istotnie na wartość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy względem czasu (AUC). Kandesartan silnie wiąże się z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Metabolizm i eliminacja:

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wskazują na brak wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie należy spodziewać się interakcji z produktami leczniczymi, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin. Po wielokrotnym podaniu dawek nie dochodzi do kumulacji. Okres półtrwania kandesartanu pozostaje niezmieniony (około 9 godzin) po podaniu kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem. Nie występuje dodatkowa kumulacja kandesartanu po wielokrotnym podaniu dawek tego skojarzenia leków w porównaniu z monoterapią. Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, przy klirensie nerkowym wynoszącym około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym dawki cyleksetylu kandesartanu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, natomiast około 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

Amlodypina:

Wchłanianie i dystrybucja:

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie amlodypiny.

Metabolizm i eliminacja:

Okres półtrwania w fazie eliminacji przy dawkowaniu raz na dobę wynosi około 35–50 godzin. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% związku macierzystego i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Hydrochlorotiazyd:

Wchłanianie i dystrybucja:

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

Metabolizm i eliminacja:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany u ludzi i jest wydany prawie całkowicie w postaci niezmienionej z moczem. Około 60% dawki podanej doustnie jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250–300 ml/min. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu w fazie eliminacji wynosi 10–15 godzin.

Skojarzenie kandesartanu cyleksetylu, benzenosulfonianu amlodypiny i hydrochlorotiazydu

W badaniu interakcji farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki na czczo nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych między cyleksetylem kandesartanu, benzenosulfonianem amlodypiny i hydrochlorotiazydem.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież:

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań leku Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed dla wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu są zwiększone odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Działanie przeciwnadciśnieniowe i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są jednak podobne po podaniu takiej samej dawki cyleksetylu kandesartanu z hydrochlorotiazydem pacjentom młodym i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. Klirens amlodypiny jest zwykle zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla badanej grupy wiekowej pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych, wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększyły się po wielokrotnym podaniu dawek, odpowiednio o około 50% i 70% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2}) pozostał niezmieniony. Zmiany w zakresie tych parametrów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio około 50% i 110%. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Profil farmakokinetyczny u pacjentów poddawanych hemodializie był podobny jak w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Amlodypina jest intensywnie metabolizowana do nieaktywnych metabolitów. Dziesięć procent substancji jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów amlodypinę można podawać w normalnych dawkach. Amlodypina nie ulega dializie. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W dwóch badaniach obejmujących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano zwiększenie średniej wartości AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i o 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczeń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40–60%.

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kandesartan / Amlodypina / Hydrochlorotiazyd

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych skojarzenia trzech substancji czynnych: kandesartanu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i genotoksyczności po zastosowaniu skojarzenia kandesartanu/hydrochlorotiazydu nie wykazały nowych działań toksycznych w porównaniu z działaniami znanymi dla każdego ze składników osobno. Dołączenie hydrochlorotiazydu nasiliło nefrotoksyczność kandesartanu. Nie wpływało ono znacząco na wyniki badań nad rozwojem płodowym u szczurów, myszy lub królików.

Kandesartan

Działanie ogólnoustrojowe lub działanie toksyczne na narządy docelowe

Brak dowodów wskazujących na toksyczne działanie ogólnoustrojowe lub na narządy docelowe w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, wykazano wpływ kandesartanu na nerki i parametry czerwonych krwinek przy podawaniu dużych dawek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował obniżenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu). Oddziaływanie kandesartanu na nerki (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym prowadzącym do zmian w perfuzji nerek. Ponadto kandesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Wydaje się, że w przypadku stosowania kandesartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek nie ma żadnego znaczenia.

Toksyczny wpływ na rozród

Podczas stosowania kandesartanu w późniejszym okresie ciąży zaobserwowano działania toksyczne na płód (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość i mutagenesa

Dane z badań mutagenności *in vitro* i *in vivo* wskazują, że kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach stosowania klinicznego. Nie stwierdzono działania karcynogenego.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu

dawek około 50 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenia płodności

U szczurów leczonych amlodypiną (samce przez 64 dni i samice przez 14 dni poprzedzających krycie) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8-krotność* maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w oparciu o przelicznik mg/m²) nie stwierdzono wpływu na płodność. W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu przez 30 dni w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszone stężenie hormonu gonadotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość i mutageneza

U szczurów i myszy, którym podawano amlodypinę w pokarmie przez okres dwóch lat, w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dobowe dawki wynoszące 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy bliska maksymalnej dawce, a dla szczurów odpowiadająca dwukrotności* maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg w oparciu o przelicznik mg/m²) była zbliżona do maksymalnej dawki tolerowanej u myszy, lecz nie u szczurów. Badania mutagenności nie wykazały żadnych działań związanych z lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

Hydrochlorotiazyd

Badania hydrochlorotiazydu wykazały niejednoznaczne dowody na działanie genotoksyczne lub rakotwórcze w niektórych modelach doświadczalnych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

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

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

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieżko

Żółcień pomarańczowa (E 110)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 10 mg + 12,5 mg)

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieczko

Azorubina (E 122)
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 7, 10, 28, 30, 60, 90 i 100 kapsułek twardych w blisterach z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 5 mg + 12,5 mg
kapsułki twarde: 28521

Candesartan Cilexetil + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed 16 mg + 10 mg + 12,5 mg
kapsułki twarde: 28522

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.01.2025