

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule  
Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/10 mg/12,5 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg / 5 mg / 12,5 mg tvrde kapsule  
Jedna kapsula sadržava 16 mg kandesartancileksetila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklortiazida.

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg / 10 mg / 12,5 mg tvrde kapsule  
Jedna kapsula sadržava 16 mg kandesartancileksetila, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklortiazida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg / 5 mg / 12,5 mg tvrde kapsule  
Jedna kapsula sadržava 180 mg laktoza hidrata i 0,09 mg sunset yellow (E110).

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg / 10 mg / 12,5 mg tvrde kapsule  
Jedna kapsula sadržava 180 mg laktoza hidrata, 0,04 mg azorubin (E122) i 0,34 mg sunset yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/5 mg /12,5 mg tvrde kapsule  
Tvrda želatinska kapsula veličine „0”, bijelo tijelo kapsule s otisnutim crnim brojem „1”, narančasta kapica s otisnutom crnom oznakom „CAH”, napunjena bijelim do gotovo bijelim prahom.

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/10 mg/12,5 mg tvrde kapsule  
Tvrda želatinska kapsula od veličine „0”, bijelo tijelo kapsule s otisnutim crnim brojem „2”, crvena kapica s otisnutom crnom oznakom „CAH”, napunjena bijelim do gotovo bijelim prahom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kao nadomjesna terapija za odrasle bolesnike čiji je krvni tlak primjereno kontroliran kombinacijom kandesartancileksetila, amlodipina i hidroklortiazida (HCT), koji se istodobno uzimaju u jednakoj dozi kao fiksna kombinacija (engl. *fixed-dose combination*, FDC).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed je jedna kapsula na dan.

Lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed nije prikladan za početnu terapiju. Ako je potrebna prilagodba doze, to bi se trebalo učiniti samo pojedinačnim djelatnim tvarima lijeka (monokomponentama). Nakon što se odrede odgovarajuće doze, ako je moguće, može se prijeći na novu fiksnu kombinaciju.

Bolesnici čije se stanje kontrolira istodobnom primjenom stabilnih doza kandesartancileksetila, amlodipina i hidroklortiazida mogu se prebaciti na lijek

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed koji sadrži jednake doze tih djelatnih tvari.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija:*

Ne preporučuje se primjena lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed u djece mlađe od 18 godina jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene.

##### *Starije osobe:*

Potreban je poseban oprez kad je riječ o starijim osobama zbog njihove osjetljivosti na neravnotežu elektrolita. Dozu bi trebalo oprezno povećavati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije:*

Kad se Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed primjenjuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatina od 30 do 60 ml/min), preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Lijek

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

##### *Oštećenje jetrene funkcije:*

Savjetuje se pomno praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

#### Način primjene

Bolesnik bi trebao progutati kapsulu zajedno s dovoljnom količinom tekućine (npr. čašom vode).

Kapsula se ne smije žvakati i trebala bi se svakog dana uzeti u isto vrijeme.

Lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed može se uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari, derivate dihidropiridina, djelatne tvari dobivene iz sulfonamida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući srčani šok).
- Opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. aortna stenoza visokog gradijenta).
- Hipovolemija.
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatina < 30 ml/min).
- Anurija.
- Teško oštećenje jetrene funkcije i/ili kolestaza, hepatična pretkoma.
- Refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija i hiperkalcijemija.
- Simptomatska hiperuricemija / giht.
- Istodobna primjena lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed s lijekovima koji sadržavaju aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da se istodobnom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz često pomno praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne bi se trebali istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Kao i kad je riječ o drugim lijekovima koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, mogu se očekivati poremećaji bubrežne funkcije u osjetljivih bolesnika liječenih kandesartancileksetilom/hidroklortiazidom (vidjeti dio 4.3). Bolesnici se moraju liječiti pod nadzorom specijalista i uz često pomno praćenje bubrežne funkcije, elektrolita, kreatinina i krvnog tlaka. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin nije dijalizibilan. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije trebale bi se pomno pratiti razine elektrolita u serumu i uree u krvi zbog rizika od razvoja hiperkalijemije.

##### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklortiazida prijavljeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Plućni edem obično se razvije u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidroklortiazida. Početni su simptomi dispneja, vrućica, pogoršanje plućne funkcije i hipotenzija. Ako se sumnja na ARDS, mora se prekinuti terapija lijekom s hidroklortiazidom i započeti odgovarajuće liječenje. Hidroklortiazid se ne smije davati bolesnicima koji su oboljeli od ARDS-a nakon što su ga uzeli.

##### *Presadivanje bubrega*

Ne postoji mnogo kliničkih dokaza o primjeni kandesartancileksetila/hidroklortiazida u bolesnika s presađenim bubregom.

##### *Stenoza bubrežne arterije*

Lijekovi koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II (engl. *angiotensin II receptor antagonist*, AIIIRA), mogu povisiti ureu u krvi i kreatinin u serumu u bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega.

##### *Smanjenje intravaskularnog volumena*

U bolesnika sa smanjenjem intravaskularnog volumena i/ili razine natrija može se pojaviti simptomatska hipotenzija, kao što je to slučaj s drugim lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. Stoga se ne preporučuje primjena kandesartancileksetila/hidroklortiazida dok se to ne ispravi.

##### *Anestezija i kirurški zahvati*

Hipotenzija se može pojaviti tijekom anestezije i kirurških zahvata u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II zbog blokade renin-angiotenzinskog sustava. Hipotenzija vrlo rijetko može biti toliko teška da zahtijeva primjenu intravenskih tekućina i/ili vazopresorā.

##### *Stenoza aortnog i mitralnog zalistka (opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)*

Kao i kad je riječ o drugim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji pate od hemodinamički relevantne stenozе aortnog ili mitralnog zalistka odnosno opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Tiazidi se moraju oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom bolesti jetre jer manji poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičnu komu. Ne postoji kliničko iskustvo primjene kandesartancileksetila/hidroklortiazida u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Poluvijek eliminacije amlodipina produžen je, a površina ispod krivulje odnosa koncentracije lijeka u krvnoj plazmi i vremena (engl. *area under the curve*, AUC) viša je u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Preporučene doze nisu utvrđene. Amlodipin bi se stoga isprva trebao primjenjivati u manjim dozama koje odgovaraju nižoj granici raspona doziranja uz oprez pri početnom liječenju i svakom povećanju doze. Kad je riječ o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije, možda će biti potrebna spora titracija doze i pomno praćenje.

### *Zatajenje srca*

Bolesnici koji pate od zatajenja srca moraju se oprezno liječiti amlodipinom. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (III. i IV. stupanj prema NYHA klasifikaciji) prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo. Blokatori kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, moraju se oprezno primjenjivati u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

### *Intestinalni angioedem*

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (kandesartan) (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu kandesartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

### *Primarni hiperaldosteronizam*

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom u pravilu neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena kandesartancileksetila/hidroklortiazida u toj populaciji.

### *Neravnoteža elektrolita*

Periodično određivanje koncentracije elektrolita u serumu treba provoditi u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidroklortiazid, mogu prouzročiti neravnotežu tekućine ili elektrolita (hiperkalcijemiju, hipokalcijemiju, hiponatrijemiju, hipomagnezijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i prouzročiti povremene i blago povišene koncentracije kalcija u serumu. Izražena hiperkalcijemija može biti znak skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije ispitivanja funkcije doštitnih žlijezda. Tiazidni diuretici mogu izazvati hiponatrijemiju ili pogoršati postojeću hiponatrijemiju. Hiponatrijemija praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija) uočena je u izoliranim slučajevima. Natrij i/ili dehidraciju treba korigirati prije početka terapije tiazidnim diureticima.

Hidroklortiazid ovisno o dozi povećava izlučivanje kalija mokraćom, što može izazvati hipokalcijemiju. Čini se da taj učinak hidroklortiazida nije toliko očit u kombinaciji s kandesartancileksetilom. Rizik od hipokalcijemije može biti povećan u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika koji imaju intenzivnu diurezu, u bolesnika s neodgovarajućim oralnim unosom elektrolita i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH). Liječenje kandesartancileksetilom može izazvati hiperkalcijemiju, osobito u slučaju zatajenja srca i/ili oštećenja bubrežne funkcije. Istodobna primjena kandesartancileksetila i ACE inhibitora, aliskirena, diuretika koji štede kalij, dodataka kalija ili nadomjestaka soli ili drugih lijekova koji mogu povišiti razine kalija u serumu (npr. heparinnatrij) može dovesti do povećanja kalija u serumu. Razina kalija trebala bi se prema potrebi pratiti. Dokazano je da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može izazvati hipomagnezijemiju.

### *Metabolički i endokrini učinci*

Liječenje tiazidnim diuretikom može oslabiti podnošenje glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika, među ostalim inzulina. Tijekom terapije tiazidima može se pojaviti latentna šećerna bolest. Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s terapijom tiazidnim diureticima. Kad je riječ o dozama u kandesartancileksetilu/hidroklortiazidu, zabilježeni su samo minimalni učinci. Tiazidni diuretici povećavaju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i mogu izazvati giht u osjetljivih bolesnika.

#### *Hemodijaliza*

Krvni tlak može tijekom dijalize biti posebno osjetljiv na blokadu AT1- receptora zbog smanjenog volumena plazme i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Stoga je potrebno oprezno titrirati kandesartancileksetil uz temeljito praćenje krvnog tlaka u bolesnika na hemodijalizi.

#### *Fotoosjetljivost*

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti tijekom primjene tiazidnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do reakcije fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid liječenja. Ako je ponovno liječenje nužno, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

#### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Hidroklortiazid (sulfonamid) može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja dovodi do efuzije žilnice s ispadom vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi su nagli početak smanjenja oštine vida ili bolova u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka primjene lijeka. Ako se akutni glaukom zatvorenog kuta ne liječi, može doći do trajnog gubitka vida. Primarno je liječenje što prije prekinuti uzimanje hidroklortiazida. Možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje ako se intraokularni tlak ne dovede pod kontrolu. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu biti alergija na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

#### *Nemelanomski rak kože*

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) (karcinoma bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinoma skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)) s povećanjem kumulativne doze izloženosti hidroklortiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima utemeljenim na danskome nacionalnom registru za rak. HCTZ-ovo izazivanje fotoosjetljivosti moglo bi biti mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju HCTZ trebalo bi obavijestiti o riziku od NMSC-a i savjetovati im da redovito provjeravaju imaju li novih lezija na koži i da odmah prijave sve sumnjive lezije. Bolesnicima bi trebalo preporučiti moguće preventivne mjere kao što je ograničeno izlaganje Sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te, u slučaju izlaganja, odgovarajuću zaštitu kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru. Sumnjive kožne lezije treba odmah pregledati, uključujući po mogućnosti histološke preglede biopsija. Primjenu HCTZ-a možda će trebati preispitati i u bolesnika koji su već imali NMSC (također vidjeti dio 4.8).

#### *Stariji bolesnici*

Treba biti oprezan kad se doza povećava u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Općenito*

Sigurnost i djelotvornost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije ustanovljena. U bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. u bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bubrežnom bolešću, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje lijekovima koji utječu na taj sustav, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II, povezano je s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili (rijetko) akutnim zatajenjem bubrega. Kao i kod svakog antihipertenziva, pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnikā s ishemijskom srčanom bolesti ili aterosklerotskom cerebrovaskularnom bolešću može završiti infarktom miokarda ili moždanim udarom. Reakcije preosjetljivosti na hidroklortiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji nemaju i u bolesnika koji imaju alergiju ili bronhijalnu astmu u povijesti bolesti, ali su vjerojatnije u potonjih. Pogoršanje ili aktivacija sustavnog eritematoznog lupusa prijavljena je pri primjeni tiazidnih diuretika.

### *Trudnoća*

Ne preporučuje se započinjanje terapije antagonistima receptora angiotenzina II tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjenske antihipertenzivne terapije s provjerenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II i, ako je prikladno, započeti zamjenska terapija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### *Laktoza*

Ovaj lijek sadržava laktozu kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### *Azorubin (E122) i Sunset yellow (E110)*

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed 16 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule sadrže sunset yellow (E110), a Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed 16 mg/10 mg/12,5 mg tvrde kapsule sadrže azorubin (E122) i sunset yellow (E110), koji mogu izazvati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijeka

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed s drugim lijekovima. Stoga se u ovom dijelu navode samo informacije o poznatim interakcijama s drugim lijekovima za svaku djelatnu tvar posebno.

Međutim, važno je uzeti u obzir da lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenziva.

Na temelju njihovih farmakoloških svojstava može se očekivati da određeni lijekovi, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici ili antidepresivi, mogu pojačati hipotenzivne učinke svih antihipertenziva, pa tako i lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed.

### **Moguće interakcije povezane s kandesartancileksetilom**

U kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima ispitivani su lijekovi hidroklortiazid, varfarin, digoksin, oralni kontraceptivi (tj. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin i enalapril. Nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije s tim lijekovima.

Istodobnom primjenom diuretika koji štede kalij, dodatka kalija, nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij ili drugih lijekova (npr. heparina) mogu se povećati razine kalija. Razina kalija trebala bi se prema potrebi pratiti (vidjeti dio 4.4).

### *Dvostruka blokada RAAS-a antagonistima receptora angiotenzina II, ACE inhibitorima ili aliskirenom*

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja poput hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i njegove toksičnosti. Do sličnog učinka može doći s antagonistima receptora angiotenzina II. Ne preporučuje se primjena kandesartana i litija. Ako je ta kombinacija nužna, preporučuje se pomno praćenje razina litija u serumu.

Kad se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (tj. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i kad je riječ o ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, i povećanja koncentracije kalija u serumu, pogotovo u bolesnika čija je bubrežna funkcija otprije loša. Kombinacija se mora oprezno primjenjivati, posebno u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani i potrebno je

razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, a potom i periodično.

### **Moguće interakcije povezane s amlodipinom**

#### Učinci drugih lijekova na amlodipin

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može izazvati znatno povećanje izloženosti amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinička translacija tih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

##### *Induktori CYP3A4*

Nakon istodobne primjene poznatih induktora CYP3A4 koncentracija amlodipina u plazmi mogla bi varirati. Stoga bi trebalo pratiti krvni tlak i razmotriti regulaciju doze tijekom i nakon istodobne primjene lijekova, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum* (gospina trava)).

##### *Grejp*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sa sokom od grejpa jer bi se u nekih bolesnika mogla povećati bioraspoloživost, što može dovesti do pojačanog sniženja krvnog tlaka.

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni smrtonosna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika osjetljivih na malignu hipertermiju odnosno pri liječenju maligne hipertermije.

#### Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog tlaka pridodaju se učincima na snižavanje krvnog tlaka drugih lijekova s antihipertenzivnim svojstvima.

##### *Takrolimus*

Postoji rizik od povećanja razine takrolimusa u krvi kad se primjenjuje istodobno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam te interakcije nije potpuno jasan. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, nakon primjene amlodipina u bolesnika liječenog takrolimusom treba pratiti razine takrolimusa u krvi i prema potrebi prilagođavati dozu takrolimusa.

##### *mTOR (ciljna molekula rapamicina u sisavaca) inhibitori:*

mTOR (engl. *mechanistic target of rapamycin*) inhibitori, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A, a amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Amlodipin se može primjenjivati istodobno s mTOR inhibitorima, što povećava izloženost mTOR inhibitorima.

##### *Ciklosporin*

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili drugih populacija osim bolesnika s presađenim bubregom, u kojih su zabilježena varijabilna povećanja (prosječno 0 – 40 %) najniže koncentracije ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razine ciklosporina u bolesnika s presađenim bubregom na amlodipinu. Dozu ciklosporina treba smanjiti prema potrebi.

##### *Simvastatin*

Istodobna primjena nekoliko doza amlodipina od 10 mg s 80 mg simvastatina dovela je do 77-postotnog povećanja izloženosti simvastatinu u usporedbi sa samo simvastatinom. Ograničite dozu simvastatina u bolesnika na amlodipinu na 20 mg dnevno.

### **Moguće interakcije povezane s hidroklortiazidom**

#### Istodobna primjena nije preporučena

##### *Lijekovi koji utječu na razine kalija*

Učinak hidroklortiazida na smanjenje kalija (vidjeti dio 4.4) može se pojačati istodobnom primjenom drugih lijekova povezanih s gubitkom kalija i hipokalijemijom (npr. drugih kaliuretskih diuretika, laksativa, kortikosteroida, ACTH-a, amfotericina, karbenoksolona, benzilpenicilinnatrija ili derivata salicilatne kiseline).

##### *Litij*

Tiazidi smanjuju bubrežno izlučivanje litija. Pri istodobnoj primjeni litija i tiazida, uključujući hidroklortiazid, zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i njegove toksičnosti.

#### Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

##### *Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretici mogu povećati koncentraciju kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako se moraju propisati dodatci kalcija, trebalo bi pratiti koncentraciju kalcija u serumu i prema tomu prilagoditi dozu kalcija.

##### *Kolestiramin i kolestipol*

Apsorpciju hidroklortiazida ometa prisutnost anionskih izmjenjivača.

##### *Glikozidi digitalisa*

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima može pogodovati nastanku srčanih aritmija izazvanih digitalisom.

##### *Lijekovi na koje utječu poremećaji koncentracije kalija u serumu*

Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalija u serumu i EKG-a kad se lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed primjenjuje s lijekovima na koje utječu poremećaji koncentracije kalija u serumu (npr. s glikozidima digitalisa i antiaritmicima) i s lijekovima u nastavku koji izazivaju torsades de pointes (ventrikularnu tahikardiju) (uključujući neke antiaritmike), pri čemu je hipokalijemija predispozicijski čimbenik za torsades de pointes (ventrikularnu tahikardiju). To su:

- antiaritmici iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin,
- sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- ostalo (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenski eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, intravenski vinkamin IV).

##### *Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu*

Hiponatrijemijski učinak diuretika može se pojačati istodobnim liječenjem lijekovima kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici itd. Potreban je oprez pri dugotrajnom liječenju ovim lijekovima (vidjeti također dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

##### *Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (npr. tubokurarin)*

Hidroklortiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića.

##### *Antikolinergici (npr. atropin, biperiden)*

Smanjenje pokretljivosti probavnog sustava i brzine pražnjenja želuca dovodi do povećanja bioraspoloživosti tiazidnih diuretika.

##### *Antidiijabetici (oralni lijekovi i inzulin)*

Liječenje tiazidom može utjecati na podnošenje glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidiijabetika (vidjeti dio 4.4).

##### *Metformin*

Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklortiazidom.

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (> 3 g/dan) i neselektivne nesteroidne protuupalne lijekove*

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu oslabiti antihipertenzivni učinak hidroklortiazida u slučaju istodobne primjene. Osim toga, istodobna primjena hidroklortiazida i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do oštećenja bubrežne funkcije i povećanja koncentracije kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

*Beta-blokatori i diazoksid*

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida mogao bi se pojačati tiazidima.

*Vazopresorni amini (npr. noradrenalin)*

Učinak vazopresornih amina mogao bi se smanjiti.

*Lijekovi za liječenje gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)*

Mogla bi biti potrebna prilagodba doze urikozurika jer hidroklortiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobnom primjenom tiazida može se povećati incidencija reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

*Amantadin*

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava amantadina.

*Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)*

Tiazidi mogu smanjiti bubrežno izlučivanje citotoksičnih lijekova i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

*Salicilati*

U slučaju visokih doza salicilata hidroklortiazid može pojačati toksični učinak salicilata na središnji živčani sustav.

*Metildopa*

Prijavljeni su izolirani slučajevi hemolitičke anemije pri istodobnoj primjeni hidroklortiazida i metildope.

*Ciklosporin*

Istodobnim liječenjem ciklosporinom može se povećati rizik od komplikacija poput hiperuricemije i gihta.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed ne preporučuje se u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRA):

Primjena antagonista receptora angiotenzina II kao što je kandesartancileksetil ne preporučuje se u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu bili jednoznačni. Međutim, blago povećanje rizika ne može se isključiti. Premda nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku primjene s antagonistima receptora angiotenzina II,

slični rizici mogu postojati za tu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjenske antihipertenzivne terapije s provjerenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II i, ako je prikladno, započeti zamjenska terapija.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistima receptora angiotenzina II u drugom i trećem tromjesečju izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenu bubrežnu funkciju, oligohidramniju, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3). Ako se izlaganje antagonistima receptora angiotenzina II dogodilo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pomno promatrati zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Amlodipin*

Sigurnost primjene amlodipina u tijekom ljudske trudnoće nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama reproduktivna toksičnost zabilježena je pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo ako ne postoji sigurnija alternativa i ako sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

#### *Hidroklortiazid*

Postoji ograničeno iskustvo primjene hidroklortiazida tijekom trudnoće, pogotovo tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklortiazid prelazi u posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklortiazida njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i ostaviti fetalne i neonatalne posljedice poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklortiazid se ne bi trebao rabiti za gestacijski edem, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije posteljice, a bez povoljnog utjecaja na tijek bolesti.

#### Dojenje

Lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed ne preporučuje se tijekom dojenja. Prednost se daje zamjenskom liječenju s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

Hidroklortiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Amlodipin se isto izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju primi dojenče procijenjen je s interkvartilnim rasponom 3 – 7 %, pri čemu je maksimalna vrijednost 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nije poznato izlučuje li se kandesartancileksetil u majčino mlijeko.

#### Plodnost

Kandesartancileksetil nije imao štetnih učinaka na plodnost štakora.

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala kao što je amlodipin. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom su ispitivanju na štakorima zabilježeni štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

U studijama na životinjama hidroklortiazid nije utjecao na plodnost i oplodnju (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Amlodipin može blago ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, možda će im sposobnost reagiranja biti narušena. Preporučuje se oprez, posebno na početku liječenja.

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave zabilježene tijekom zasebne primjene pojedinačnih djelatnih tvari lijeka navode se prema sljedećem prikazu učestalosti:  
 vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava                                                 | Nuspojave                                                                                         | Učestalost*           |              |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|
|                                                                                 |                                                                                                   | Kandesartancileksetil | Amlodipin    | Hidroklortiazid |
| Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)                   |                       |              | Nepoznato       |
| Infekcije i infestacije                                                         | Respiratorna infekcija                                                                            | Često                 |              |                 |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                                               | Neutropenija                                                                                      | Vrlo rijetko          |              |                 |
|                                                                                 | Agranulocitoza                                                                                    | Vrlo rijetko          |              | Vrlo rijetko    |
|                                                                                 | Leukopenija                                                                                       | Vrlo rijetko          | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko    |
|                                                                                 | Trombocitopenija                                                                                  |                       | Vrlo rijetko | Rijetko         |
|                                                                                 | Aplastična anemija                                                                                |                       |              | Nepoznato       |
|                                                                                 | Depresija koštane srži                                                                            |                       |              | Vrlo rijetko    |
|                                                                                 | Hemolitička anemija                                                                               |                       |              | Vrlo rijetko    |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                  | Alergijske reakcije                                                                               |                       | Vrlo rijetko |                 |
|                                                                                 | Reakcije preosjetljivosti                                                                         |                       |              | Vrlo rijetko    |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                                               | Hiperkalijemija                                                                                   | Vrlo rijetko          |              |                 |
|                                                                                 | Hiponatrijemija                                                                                   | Vrlo rijetko          |              | Manje često     |
|                                                                                 | Hiperglikemija                                                                                    |                       | Vrlo rijetko | Često           |
|                                                                                 | Hipokalijemija, hiperuricemija, povećanje serumskih lipida (osobito pri liječenju visokim dozama) |                       |              | Često           |
|                                                                                 | Hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, hipokloremijska alkaloza, hipofosfatemija                    |                       |              | Manje često     |

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojave                                                                                   | Učestalost*           |              |                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|
|                                 |                                                                                             | Kandesartancileksetil | Amlodipin    | Hidroklortiazid |
| Psihijatrijski poremećaji       | Depresija                                                                                   |                       | Manje često  | Rijetko         |
|                                 | Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica                                   |                       | Manje često  |                 |
|                                 | Smetenost                                                                                   |                       | Rijetko      |                 |
|                                 | Poremećaji sna                                                                              |                       |              | Rijetko         |
| Poremećaji živčanog sustava     | Somnolencija                                                                                |                       | Često        |                 |
|                                 | Omaglica                                                                                    | Često                 | Često        | Rijetko         |
|                                 | Vrtoglavica                                                                                 | Često                 |              |                 |
|                                 | Glavobolja (posebno na početku liječenja)                                                   | Često                 | Često        | Često           |
|                                 | Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipestezija                                                    |                       | Manje često  |                 |
|                                 | Hipertonija, periferna neuropatija                                                          |                       | Vrlo rijetko |                 |
|                                 | Ekstrapiramidni poremećaj                                                                   |                       | Nepoznato    |                 |
|                                 | Parestezija                                                                                 |                       | Manje često  | Rijetko         |
| Poremećaji oka                  | Smetnje vida                                                                                |                       | Često        | Rijetko         |
|                                 | Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta                        |                       |              | Nepoznato       |
| Poremećaji uha i labirinta      | Tinitus                                                                                     |                       | Manje često  |                 |
| Srčani poremećaji               | Srčane aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa) |                       | Manje često  | Rijetko         |
|                                 | Palpitacije                                                                                 |                       | Često        |                 |
|                                 | Infarkt miokarda                                                                            |                       | Vrlo rijetko |                 |

| Klasifikacija organskih sustava                 | Nuspojave                                                          | Učestalost*           |              |                 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|
|                                                 |                                                                    | Kandesartancileksetil | Amlodipin    | Hidroklortiazid |
| Krvožilni poremećaji                            | Navale crvenila                                                    |                       | Često        |                 |
|                                                 | Hipotenzija                                                        |                       | Manje često  |                 |
|                                                 | Vaskulitis                                                         |                       | Vrlo rijetko |                 |
|                                                 | Ortostatska hipotenzija                                            |                       |              | Manje često     |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Kašalj                                                             | Vrlo rijetko          | Manje često  |                 |
|                                                 | Rinitis                                                            |                       | Manje često  |                 |
|                                                 | Dispneja                                                           |                       | Često        |                 |
|                                                 | Respiratorni sindrom, uključujući pneumonitis i plućni edem        |                       |              | Rijetko         |
|                                                 | Sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) (vidjeti dio 4.4)    |                       |              | Vrlo rijetko    |
| Poremećaji probavnog sustava                    | Mučnina                                                            | Vrlo rijetko          | Često        | Često           |
|                                                 | Bolovi u trbuhu, dispepsija                                        |                       | Često        |                 |
|                                                 | Anoreksija                                                         |                       |              | Manje često     |
|                                                 | Smetnje u probavnom sustavu                                        |                       |              | Rijetko         |
|                                                 | Konstipacija                                                       |                       |              | Manje često     |
|                                                 | Poremećaji pražnjenja crijeva (uključujući proljev i konstipaciju) |                       | Često        |                 |
|                                                 | Proljev                                                            | Nepoznato             | Često        | Manje često     |
|                                                 | Povraćanje                                                         |                       | Manje često  | Manje često     |
|                                                 | Suha usta                                                          |                       | Manje često  |                 |
|                                                 | Pankreatitis                                                       |                       | Vrlo rijetko | Rijetko         |
|                                                 | Gastritis,                                                         |                       | Vrlo rijetko |                 |

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojave                                                                             | Učestalost*           |               |                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
|                                   |                                                                                       | Kandesartancileksetil | Amlodipin     | Hidroklortiazid |
|                                   | hiperplazija gingive                                                                  |                       |               |                 |
|                                   | Intestinalni angioedem                                                                | Vrlo rijetko          |               |                 |
|                                   |                                                                                       |                       |               |                 |
| Poremećaji jetre i žuči           | Povišeni jetreni enzimi                                                               | Vrlo rijetko          | Vrlo rijetko* |                 |
|                                   | Abnormalna jetrena funkcija                                                           | Vrlo rijetko          |               |                 |
|                                   | Hepatitis                                                                             | Vrlo rijetko          | Vrlo rijetko  |                 |
|                                   | Žutica (intrahepatična kolestatska žutica)                                            |                       | Vrlo rijetko  | Rijetko         |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Angioedem                                                                             | Vrlo rijetko          | Vrlo rijetko  |                 |
|                                   | Osip, urtikarija                                                                      | Vrlo rijetko          | Manje često   | Često           |
|                                   | Pruritus                                                                              | Vrlo rijetko          | Manje često   |                 |
|                                   | Alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, egzantem                        |                       | Manje često   |                 |
|                                   | Eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem                  |                       | Vrlo rijetko  |                 |
|                                   | Multiformni eritem                                                                    |                       | Vrlo rijetko  | Nepoznato       |
|                                   | Reakcije fotoosjetljivosti                                                            |                       | Vrlo rijetko  | Manje često     |
|                                   | Toksična epidermalna nekroliza                                                        |                       | Nepoznato     | Vrlo rijetko    |
|                                   | Nekrotizirajući vaskulitis                                                            |                       |               | Rijetko         |
|                                   | Kožni eritematozni lupus, lupoidne reakcije, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa |                       |               | Vrlo rijetko    |
|                                   |                                                                                       |                       |               |                 |
| Poremećaji                        | Bolovi u leđima,                                                                      | Vrlo rijetko          | Manje         |                 |

| Klasifikacija organskih sustava               | Nuspojave                                                                | Učestalost*           |             |                 |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|
|                                               |                                                                          | Kandesartancileksetil | Amlodipin   | Hidroklortiazid |
| mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva     | artralgija, mialgija                                                     |                       | često       |                 |
|                                               | Oticanje gležnjeva                                                       |                       | Često       |                 |
|                                               | Grčenje mišića                                                           |                       | Često       | Nepoznato       |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava        | Poremećaj bubrega, uključujući zatajenje bubrega u osjetljivih bolesnika | Vrlo rijetko          |             | Rijetko         |
|                                               | Poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja              |                       | Manje često |                 |
|                                               | Akutno zatajenje bubrega                                                 |                       |             | Nepoznato       |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki     | Impotencija                                                              |                       | Manje često | Rijetko         |
|                                               | Ginekomastija                                                            |                       | Manje često |                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Edemi                                                                    |                       | Vrlo često  |                 |
|                                               | Umor                                                                     |                       | Često       |                 |
|                                               | Astenija                                                                 |                       | Često       | Nepoznato       |
|                                               | Bolovi u prsnom košu, bol, loše osjećanje                                |                       | Manje često |                 |
|                                               | Pireksija                                                                |                       |             | Rijetko         |
| Pretrage                                      | Povećanje težine, smanjenje težine                                       |                       | Manje često |                 |

\* uglavnom uobičajeno za kolestazu

#### Opis odabranih nuspojava:

Nakon primjene tiazida i njemu sličnih diuretika prijavljeni su slučajevi efuzije žilnice s ispadom vidnog polja.

#### Laboratorijski nalazi

S kandesartanom, kao i s drugim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, zabilježena su mala smanjenja hemoglobina. U bolesnika koji primaju kandesartan obično nije potrebno rutinsko praćenje laboratorijskih varijabli. Međutim, kad je riječ o bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se periodično praćenje razina kalija i kreatinina u serumu (vidjeti dio 4.4).

#### Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja zabilježena je kumulativna povezanost HCTZ-a i NMSC-a ovisna o dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

### *Simptomi*

Na temelju farmakoloških razmatranja glavni znak predoziranja kandesartancileksetilom vjerojatno će biti simptomatska hipotenzija i omaglica. U pojedinačnim prijavljenim slučajevima predoziranja (s do 672 mg kandesartancileksetila) oporavak bolesnika protekao je bez problema. Dostupni podaci upućuju na to da bi veliko predoziranje amlodipinom moglo dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije i možda refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sustavna hipotenzija, pa i šok sa smrtnim ishodom. Nekardiogeni plućni edem rijetko je prijavljen kao posljedica predoziranja amlodipinom koja se može pojaviti s odgođenim početkom (24 – 48 sati nakon ingestije) i zahtijevati ventilacijsku potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i srčanog minutnog volumena mogu biti precipitirajući čimbenici.

Glavni znak predoziranja hidroklortiazidom akutni je gubitak tekućine i elektrolita. Također se mogu javiti simptomi kao što su omaglica, hipotenzija, žeđ, tahikardija, ventrikularne aritmije, sedacija / poremećaj svijesti i grčevi u mišićima.

### *Liječenje:*

U slučaju predoziranja lijekom Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Liječenje ovisi o tome koliko je vremena prošlo od ingestije i o težini simptoma.

Ako je bolesnik nedavno progutao lijek, može se razmotriti mogućnost ispiranja želudca. U zdravih se ispitanika pokazalo da primjena aktivnog ugljena odmah ili u roku od dva sata nakon uzimanja amlodipina uvelike smanjuje apsorpciju amlodipina.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja lijekom

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed zahtijeva davanje aktivne potpore kardiovaskularnom sustavu, uključujući pomno praćenje rada srca i pluća, podizanje ekstremiteta i obraćanje pozornosti na volumen cirkulirajuće tekućine i proizvodnju mokraće. Vazokonstriktor može biti koristan pri vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka ako nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može koristiti za poništavanje posljedica blokade kalcijevih kanala.

Potrebno je redovito pratiti elektrolite i kreatinin u serumu. Ako dođe do hipotenzije, bolesnika bi se trebalo poleći i brzo nadoknaditi sol i volumen.

Kandesartan se ne može ukloniti dijalizom. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine, dijaliza vjerojatno neće biti od koristi. Nije poznato u koliko se mjeri hidroklortiazid uklanja hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, blokatori receptora angiotenzina II (ARB), druge kombinacije, ATK oznaka: C09DX06

Lijek Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed kombinacija je blokatora receptora angiotenzina II kandesartancileksetila, blokatora kalcijevih kanala amlodipinbesilata i tiazidnog diuretika hidroklortiazida. Kombinacija tih sastojaka ima zbrojni antihipertenzivni učinak, dakle smanjuje krvni tlak u većoj mjeri nego svaka komponenta zasebno.

### *Mehanizam djelovanja*

Kandesartancileksetil je predlijek prikladan za oralnu primjenu. Hidrolizom estera tijekom apsorpcije iz probavnog trakta brzo se pretvara u djelatnu tvar kandesartan. Kandesartan je selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II primarni je vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i ima važnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije. Učinci angiotenzina II uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanja aldosterona, srčanu stimulaciju i bubrežnu reapsorpciju natrija. Kandesartan blokira učinke angiotenzina II u vidu vazokonstrikcije i izlučivanja aldosterona blokiranjem njegova vezanja na receptor AT<sub>1</sub> u tkivima, uključujući vaskularne glatke mišiće i nadbubrežnu žlijezdu. Djelovanje kandesartana neovisno je o izvoru ili putu sinteze angiotenzina II. Kandesartanov selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I i II, kao i do određenog smanjenja koncentracije aldosterona u plazmi.

Komponenta amlodipina blokator je kalcijevih kanala koji inhibira transmembranski influks kalcijevih iona kroz kanale L-tipa ovisne o potencijalu u srčani i glatki mišić. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile i ima veći učinak na stanice vaskularnih glatkih mišića nego na stanice srčanog mišića. Antihipertenzivni učinak amlodipina proizlazi iz izravnog opuštajućeg učinka na glatke mišiće arterija, što dovodi do sniženja perifernog otpora, a time i krvnog tlaka.

Hidroklortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije sasvim poznat. Tiazidi utječu na bubrežne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita i izravno povećavaju izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretičko djelovanje hidroklortiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava izlučivanje aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata mokraćom te smanjenjem kalija u serumu. Veza renina i aldosterona posredovana je angiotenzinom II, stoga se istodobnom primjenom antagonista receptora angiotenzina II obično poništava gubitak kalija povezan s tiazidnim diureticima.

#### *Farmakodinamički učinci*

Kandesartan ne inhibira ACE, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Nema učinka na ACE ni potencijacije bradikinina ili tvari P. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima se uspoređivao kandesartancileksetil s ACE inhibitorima incidencija kašlja bila je niža u bolesnika koji su primali kandesartancileksetil. Kandesartan ne blokira i ne veže se za druge hormonske receptore ni ionske kanale za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) dovodi do povećanja povezanog s dozom razine renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I i II te smanjenja koncentracije aldosterona u plazmi.

Kandesartan i hidroklortiazid imaju zbrojne antihipertenzivne učinke.

U hipertenzivnih bolesnika amlodipin izaziva dugotrajno sniženje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nema dokaza o hipotenziji nakon prve doze, tahifilaksiji tijekom dugotrajnog liječenja ili povratnoj hipertenziji nakon naglog prekida terapije. Nakon primjene terapijskih doza u bolesnika s hipertenzijom amlodipin učinkovito snižava krvni tlak u ležećem, sjedećem i stojećem položaju. Kronična primjena amlodipina nije povezana sa značajnim promjenama srčane frekvencije ili razine katekolamina u plazmi. U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom terapijske doze amlodipina smanjuju bubrežni krvožilni otpor i povećavaju brzinu glomerulne filtracije i učinkovit protok plazme kroz bubrege bez promjene filtracijske frakcije ili proteinurije. U hemodinamičkim ispitivanjima u bolesnika sa zatajenjem srca i u kliničkim ispitivanjima utemeljenim na testovima opterećenja u bolesnika sa zatajenjem srca II. – IV. stupnja prema NYHA-u utvrđeno je da amlodipin ne izaziva nikakvo kliničko pogoršanje na temelju podnošenja napora, ejekcijske frakcije lijeve klijetke te kliničkih znakova i simptoma.

Hidroklortiazid inhibira aktivnu reapsorpciju natrija, uglavnom u distalnim bubrežnim kanalićima, i potiče izlučivanje natrija, klorida i vode. Bubrežno izlučivanje kalija i magnezija povećava se ovisno o dozi, dok se kalcij reapsorbira u većoj mjeri. Hidroklortiazid smanjuje volumen plazme i izvanstaničnu tekućinu te snižava srčani minutni volumen i krvni tlak. Tijekom dugotrajne terapije smanjeni periferni otpor pridonosi sniženju krvnog tlaka.

## *Klinička djelotvornost i sigurnost kandesartancileksetila*

### Hipertenzija

U slučaju hipertenzije kandesartan izaziva dugotrajno sniženje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Antihipertenzivno djelovanje nastaje zbog smanjenog sustavnog perifernog otpora, bez refleksnog povećanja srčane frekvencije. Nema naznaka ozbiljne ili pretjerane hipotenzije nakon prve doze ili povratnog učinka nakon prekida liječenja.

Nakon primjene jedne doze kandesartancileksetila početak antihipertenzivnog učinka u pravilu se javlja u roku od dva sata. Kontinuiranim se liječenjem većina sniženja krvnog tlaka općenito postiže neovisno o dozi u roku od četiri tjedna i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Prema metaanalizi povećanje doze sa 16 mg na 32 mg jednom dnevno imalo je mali prosječni dodatni učinak. Ako se uzme u obzir interindividualna varijabilnost, u nekih se bolesnika može očekivati iznadprosječni učinak. Primjenom kandesartancileksetila jednom dnevno postiže se učinkovito i glatko smanjenje krvnog tlaka u roku od 24 sata s malom razlikom između najvišeg i najnižeg učinka tijekom intervala doziranja. Antihipertenzivni učinak i podnošljivost kandesartana i losartana uspoređeni su u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima na ukupno 1268 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom. Sniženje krvnog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) na kraju intervala doziranja bilo je 13,1/10,5 mmHg s kandesartancileksetilom od 32 mg jednom dnevno i 10,0/8,7 mmHg s kalijevim losartanom od 100 mg jednom dnevno (razlika u sniženju krvnog tlaka bila je 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$  /  $p < 0,0001$ ).

Kad se kandesartancileksetil primjenjuje zajedno s hidrokloriazidom, dolazi do zbrojnog sniženja krvnog tlaka. Do pojačanog antihipertenzivnog učinka također dolazi kad se kandesartancileksetil kombinira s amlodipinom ili felodipinom.

Lijekovi koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav imaju manje izražen antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase (obično populacija s niskim reninom) nego u bolesnika drugih rasa. To je slučaj i s kandesartanom. U otvorenom ispitivanju kliničkog iskustva na 5156 bolesnika s dijastoličkom hipertenzijom sniženje krvnog tlaka tijekom liječenja kandesartanom bilo je znatno manje u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa (14,4/10,3 mmHg u odnosu na 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$  /  $p < 0,0001$ ).

Kandesartan povećava protok krvi kroz bubrege i ne utječe na brzinu glomerulne filtracije ili je povećava, dok su bubrežni krvožilni otpor i filtracijska frakcija smanjeni. U tromjesečnom kliničkom ispitivanju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću 2. tipa i mikroalbuminurijom antihipertenzivnim liječenjem kandesartancileksetilom smanjilo se izlučivanje albumina mokraćom (omjer albumina i kreatinina, srednja vrijednost 30 %, 95-postotni interval pouzdanosti 15 – 42 %). Trenutačno nema podataka o učinku kandesartana na tijek dijabetičke nefropatije.

Učinci kandesartancileksetila od 8 do 16 mg (srednja doza 12 mg) jednom dnevno na kardiovaskularni pobol i smrtnost procijenjeni su u randomiziranom kliničkom ispitivanju na 4937 starijih bolesnika (u dobi od 70 do 89 godina; 21 % u dobi od 80 ili više godina) s blagom do umjerenom hipertenzijom praćenih u prosjeku 3,7 godina (Studija o kogniciji i prognozi kod starijih osoba, engl. *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Bolesnici su primali kandesartancileksetil ili placebo uz dodatnu drugu antihipertenzivnu terapiju po potrebi. Krvni je tlak snižen sa 166/90 na 145/80 mmHg u skupini koja je primala kandesartancileksetil, a sa 167/90 na 149/82 mmHg u kontrolnoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike kad je riječ o mjeri primarnog ishoda, velikim kardiovaskularnim događajima (kardiovaskularnoj smrtnosti, nesmrtonosnom moždanom udaru i nesmrtonosnom infarktu miokarda). Zabilježeno je 26,7 događaja na 1000 bolesnik-godina u skupini koja je primala kandesartan u odnosu na 30,0 događaja na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini (relativni rizik 0,89, 95-postotni interval pouzdanosti 0,75 – 1,06,  $p = 0,19$ ).

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

U dvama velikim randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitala se primjena kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno na bolesnicima s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolesti u povijesti bolesti odnosno šećernom bolesti 2. tipa sa znakovima

oštećenja krajnjih organa. VA NEPHRON-D bilo je ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolesti 2. tipa i dijabetičkom nefropatijom.

U tim ispitivanjima nije dokazan značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je primijećen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva ti su rezultati također relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bilo je ispitivanje osmišljeno za ispitivanje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolesti 2. tipa i kroničnom bolesti bubrega, kardiovaskularnom bolesti ili oboje. Ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od nepovoljnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su češći u skupini koja je primala aliskiren nego u skupini koja je primala placebo. Osim toga, štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od interesa (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) češće su prijavljivani u skupini koja je primala aliskiren nego u skupini koja je primala placebo.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost amlodipina*

##### *Primjena u bolesnika s bolešću koronarnih arterija (BKA)*

Učinkovitost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s bolešću koronarnih arterija (BKA) procijenjena je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika pod nazivom Usporedba amlodipina i enalapрила pri ograničavanju pojave tromboze (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, CAMELOT). Od tih 1997 bolesnika, 663 bolesnika dvije su godine liječena amlodipinom od 5 do 10 mg, 673 bolesnika enalaprilom od 10 do 20 mg, a 655 bolesnika placebo, uz standardnu terapiju statinima, beta-blokatorima, diureticima i aspirinom. Ključni podaci o djelotvornosti prikazani su u 1. tablici. Rezultati pokazuju da je liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i revaskularizacijskih zahvata u bolesnika s BKA-om.

| <b>1. tablica: Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT</b> |                                             |            |            |                                          |                  |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|------------|------------------------------------------|------------------|
| Ishodi                                                               | Broj kardiovaskularnih događaja,<br>br. (%) |            |            | Amlodipin u odnosu na<br>placebo         |                  |
|                                                                      | Amlodipin                                   | Placebo    | Enalapril  | Omjer<br>ugroženosti(95-<br>postotni CI) | P-<br>vrijednost |
| <u>Mjera primarnog ishoda</u>                                        |                                             |            |            |                                          |                  |
| Štetni kardiovaskularni<br>događaji                                  | 110 (16,6)                                  | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54 –<br>0,88)                    | 0,003            |
| <u>Pojedinačne komponente</u>                                        |                                             |            |            |                                          |                  |
| Koronarna revaskularizacija                                          | 78 (11,8)                                   | 103 (15,7) | 95 (14,1)  | 0,73 (0,54 –<br>0,98)                    | 0,03             |
| Hospitalizacija zbog angine                                          | 51 (7,7)                                    | 84 (12,8)  | 86 (12,8)  | 0,58 (0,41 –<br>0,82)                    | 0,002            |
| Nesmrtonosni IM                                                      | 14 (2,1)                                    | 19 (2,9)   | 11 (1,6)   | 0,73 (0,37 –<br>1,46)                    | 0,37             |
| Moždani udar ili prolazni<br>ishemijski napadaj                      | 6 (0,9)                                     | 12 (1,8)   | 8 (1,2)    | 0,50 (0,19 –<br>1,32)                    | 0,15             |
| Kardiovaskularna smrt                                                | 5 (0,8)                                     | 2 (0,3)    | 5 (0,7)    | 2,46 (0,48 –<br>12,7)                    | 0,27             |
| Hospitalizacija zbog<br>kongestivnog zatajenja srca                  | 3 (0,5)                                     | 5 (0,8)    | 4 (0,6)    | 0,59 (0,14 –<br>2,47)                    | 0,46             |

| <b>1. tablica: Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT</b> |                                             |         |           |                                          |                  |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|-----------|------------------------------------------|------------------|
| Ishodi                                                               | Broj kardiovaskularnih događaja,<br>br. (%) |         |           | Amlodipin u odnosu na<br>placebo         |                  |
|                                                                      | Amlodipin                                   | Placebo | Enalapril | Omjer<br>ugroženosti(95-<br>postotni CI) | P-<br>vrijednost |
| Oživljeni bolesnici nakon<br>srčanog zastoja                         | 0                                           | 4 (0,6) | 1 (0,1)   | Nije dostupno                            | 0,04             |
| Novi početak periferne<br>vaskularne bolesti                         | 5 (0,8)                                     | 2 (0,3) | 8 (1,2)   | 2,6 (0,50 – 13,4)                        | 0,24             |
| Pokrate: CI, interval pouzdanosti; IM, infarkt miokarda              |                                             |         |           |                                          |                  |

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost hidroklortiazida*

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja zabilježena je kumulativna povezanost HCTZ-a i NMSC-a ovisna o dozi. U jednom je ispitivanju sudjelovala populacija koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a, što je odgovaralo 1 430 833 odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Visoka primjena HCTZ-a ( $\geq 50\,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda od 1,29 (95-postotni interval pouzdanosti: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95-postotni interval pouzdanosti: 3,68 – 4,31) za SCC. Jasan kumulativni odnos doze i učinka lijeka zabilježen je i za BCC i za SCC. Drugo je ispitivanje pokazalo moguću povezanost između raka usana (SCC) i izloženosti HCTZ-u: 633 slučaja raka usana dovedeno je u vezu sa 63 067 kontrola u populaciji strategijom za uzorkovanje na temelju rizika. Jasan kumulativni odnos doze i učinka lijeka zabilježen je s prilagođenim omjerom izgleda od 2,1 (95-postotni interval pouzdanosti: 1,7 – 2,6) koji se povećava na 3,9 (3,0 – 4,9) pri primjeni velike doze (oko 25 000 mg) i 7,7 (5,7 – 10,5) pri primjeni najveće kumulativne doze (oko 100 000 mg) (vidjeti također dio 4.4).

#### *Djelotvornost i sigurnost kombinacije kandesartana, amlodipina i hidroklortiazida*

U jednom je multicentričnom ispitivanju procijenjena djelotvornost kandesartancileksetila samostalno i u kombinaciji s amlodipinom i u kombinaciji s amlodipinom i hidroklortiazidom pri liječenju bolesnika s umjerenom do teškom esencijalnom hipertenzijom. Nakon dvotjednog, jednostruko slijepog razdoblja uhođavanja s placebom bolesnici su započeli 12-tjedno, otvoreno razdoblje titracije doze. Doza kandesartancileksetila povećala se s 8 na 16 mg jednom dnevno. Amlodipin (5 mg jednom dnevno), hidroklortiazid (25 mg jednom dnevno) i dodatni lijekovi također su prema potrebi redom dodani u terapiju. Bolesnici su potom započeli zadnje, četverotjedno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano razdoblje karencije samo s kandesartanom u usporednim skupinama. Ukupno je odabrano 216 bolesnika. Nakon dvotjednog razdoblja uhođavanja s placebo-tabletama srednji krvni tlak (KT) u sjedećem položaju bio je 175/108 mmHg. Na kraju 12-tjednog razdoblja titracije doze / održavanja srednji krvni tlak u sjedećem položaju pao je na 141/88 mmHg. Ukupno je 29 bolesnika liječeno kandesartancileksetilom (16 mg) uz amlodipin (5 mg) i hidroklortiazid (25 mg). U 67 bolesnika koji su randomizirani na placebo i prestali dobivati kandesartan zabilježeno je vrlo značajno povećanje srednjeg sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka (13/6 mmHg) u usporedbi s bolesnicima koji su nastavili primati kandesartan (ANCOVA,  $p < 0,0001$ ). Zaključeno je da je kandesartancileksetil učinkovit lijek za snižavanje krvnog tlaka neovisno o tome primjenjuje li se samostalno ili u kombinaciji s amlodipinom ili amlodipinom i hidroklortiazidom pri liječenju umjerene do teške esencijalne hipertenzije. Ispitanici su dobro podnosili lijek tijekom cijelog kliničkog ispitivanja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Kandesartancileksetil

#### Apsorpcija i distribucija:

Kandesartancileksetil se nakon oralne primjene pretvara u djelatnu tvar kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana približno je 40 % nakon primjene oralne otopine kandesartancileksetila. Relativna bioraspoloživost kandesartancileksetila u obliku tableta u usporedbi s jednakom oralnom otopinom približno je 34 % uz vrlo malu varijabilnost. Srednja vršna koncentracija u serumu (C<sub>max</sub>) postiže se tri-četiri sata nakon uzimanja tablete. Koncentracije kandesartana u serumu linearno se povećavaju s povećanjem doza u terapijskom rasponu doza. Nisu zabilježene razlike u pogledu farmakokinetike kandesartana s obzirom na spol. Hrana ne utječe značajno na površinu ispod krivulje odnosa koncentracije kandesartana u serumu i vremena (AUC). Kandesartan se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (više od 99 %). Prividni volumen distribucije kandesartana jest 0,1 l/kg.

#### Biotransformacija i eliminacija:

Kandesartan se uglavnom eliminira nepromijenjen mokraćom i žuči, a samo manjim dijelom jetrenim metabolizmom (CYP2C9). Dostupna ispitivanja interakcija ne pokazuju učinak na CYP2C9 i CYP3A4. Na temelju *in vitro* podataka ne očekuje se da će doći do *in vivo* interakcije s lijekovima čiji metabolizam ovisi o izoenzimima citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4. Terminalni poluvijek eliminacije (t<sub>1/2</sub>) kandesartana približno je devet sati. Ne dolazi do nakupljanja nakon uzimanja nekoliko doza. Poluvijek eliminacije kandesartana (približno devet sati) ne mijenja se nakon primjene kandesartancileksetila u kombinaciji s hidroklortiazidom. Ne dolazi do dodatnog nakupljanja kandesartana nakon ponovljenih doza kombinacije u usporedbi s monoterapijom. Ukupni klirens kandesartana iz plazme jest oko 0,37 ml/min/kg, dok je bubrežni klirens oko 0,19 ml/min/kg. Bubrežna eliminacija kandesartana odvija se glomerulnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Nakon primjene oralne doze kandesartancileksetila obilježenog <sup>14</sup>C približno 26 % doze izlučuje se mokraćom kao kandesartan, a 7 % kao neaktivni metabolit, dok se približno 56 % doze izlučuje stolicom kao kandesartan, a 10 % kao neaktivni metabolit.

#### Amlodipin:

##### Apsorpcija i distribucija:

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira s vršnom razinom u krvi između šest i dvanaest sati nakon doze. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost između 64 i 80 %. Volumen distribucije približno je 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se približno 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina veže za proteine plazme. Istodobni unos hrane ne utječe na apsorpciju amlodipina.

##### Biotransformacija i eliminacija:

Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme jest oko 35 – 50 sati i u skladu je s doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se opsežno metabolizira u jetri u obliku neaktivnih metabolita, pri čemu se 10 % ishodišnog spoja i 60 % metabolita izlučuje mokraćom.

#### Hidroklortiazid:

##### Apsorpcija i distribucija:

Nakon oralne primjene hidroklortiazida u kombinaciji s antagonistom receptora angiotenzina II srednje vrijeme do postizanja vršne koncentracije hidroklortiazida bilo je od dva do pet sati nakon doziranja. Hidroklortiazidova stopa vezanja za proteine iznosi 64 %, a njegov je prividni volumen distribucije 0,5 – 1,1 l/kg.

##### Biotransformacija i eliminacija:

Hidroklortiazid se ne metabolizira u ljudi i izlučuje se gotovo u potpunosti kao nepromijenjena djelatna tvar mokraćom. Oko 60 % oralne doze eliminira se kao nepromijenjena djelatna tvar u roku od 48 sati. Bubrežni klirens otprilike je 250 – 300 ml/min. Terminalni poluvijek eliminacije hidroklortiazida jest 10 – 15 sati.

### Kombinacija kandesartancileksetila, amlodipinbesilata i hidroklortiazida

Nije zabilježena relevantna farmakokinetička interakcija lijekova između kandesartancileksetila, amlodipinbesilata i hidroklortiazida u ispitivanju farmakokinetičke interakcije jedne doze u uvjetima natašte.

### **Farmakokinetika u posebnim populacijama**

#### *Pedijatrijska populacija:*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklortiazid Adamed u svim podskupinama pedijatrijske populacije.

#### *Starije osobe*

U starijih ispitanika (iznad 65 godina) C<sub>max</sub> kandesartana povećan je približno 50 %, a AUC 80 %, u usporedbi s mladim ispitanicima. Međutim, odgovor krvnog tlaka i incidencija štetnih događaja slični su nakon primjene doze kandesartancileksetila u mladih i starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Vrijeme do postizanja vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijim ispitanika. Klirens amlodipina obično je smanjen uz posljedično povećanje AUC-a i poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika. Povećanje AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za ispitivanu dobnu skupinu bolesnika.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije C<sub>max</sub> i AUC kandesartana povećali su se tijekom ponovljenog doziranja približno 50 %, odnosno 70 %, ali je terminalni t<sub>1/2</sub> ostao isti, u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom. Odgovarajuće promjene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije bile su približno 50 % odnosno 110 %. Terminalni t<sub>1/2</sub> kandesartana bio je gotovo dvostruk u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Farmakokinetika u bolesnika na hemodijalizi bila je slična kao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Amlodipin se opsežno metabolizira u obliku neaktivnih metabolita. Deset posto tvari izlučuje se u nepromijenjenom obliku mokraćom. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. U tih se bolesnika amlodipin može primijeniti u uobičajenoj dozi. Amlodipin nije dijalizibilan.

Poluvijek eliminacije hidroklortiazida produljen je u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

U dvama je ispitivanjima (oba na bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije) zabilježeno povećanje srednjeg AUC-a kandesartana: u jednom ispitivanju približno 20 %, a u drugom 80 % (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Dostupna je vrlo ograničena količina kliničkih podataka o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s jetrenom insuficijencijom imaju smanjen klirens amlodipina, što dovodi do dužeg poluvijeka eliminacije i povećanja AUC-a od približno 40 – 60 %. Oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklortiazida.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kandesartan/amlodipin/hidroklortiazid

Nisu provedena neklinička ispitivanja na trostrukoj kombinaciji kandesartana/amlodipina/hidroklortiazida. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti kombinacije kandesartana/hidroklortiazida nisu otkrivene nove toksičnosti uz otprije poznate za svaku komponentu zasebno. Dodavanjem hidroklortiazida pojačala se nefrotoksičnost kandesartana. Nije značajno utjecalo na ishod ispitivanja fetalnog razvoja na štakorima, miševima i kunićima.

#### Kandesartan

##### *Sustavna toksičnost ili toksičnost za ciljne organe*

Nije bilo dokaza o abnormalnoj sustavnoj toksičnosti ili toksičnosti za ciljne organe nakon primjene klinički relevantnih doza. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti kandesartan nije imao učinka u

visokim dozama na bubrege i parametre crvenih krvnih stanica u miševa, štakora, pasa i majmuna. Kandesartan je prouzročio smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Učinci na bubrege (kao što su intersticijski nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli; povećane koncentracije uree i kreatinina u plazmi) bili su izazvani kandesartanom, što bi se moglo pripisati hipotenzivnom učinku koji dovodi do promjena bubrežne perfuzije. Nadalje, kandesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerulnih stanica. Smatra se da su te promjene posljedica farmakološkog djelovanja kandesartana. Kad je riječ o terapijskim dozama kandesartana u ljudi, čini se da hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerulnih stanica nije uopće relevantna.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Zamijećena je fetotoksičnost kandesartana u kasnoj trudnoći (vidjeti dio 4.6).

#### *Kancerogeneza, mutagenesa*

Podaci iz in vitro i in vivo ispitivanja mutagenosti pokazuju da kandesartan neće imati mutagene ni klastogene učinke u uvjetima kliničke primjene. Nije bilo dokaza o karcinogenosti.

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su odgođen datum porođaja, produljeno trajanje trudova i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od najveće preporučene doze za ljude na temelju mg/kg.

##### *Narušavanje plodnosti*

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječenih amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (osam puta\* većim od najveće preporučene doze za ljude od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci štakora bili 30 dana liječeni dozom amlodipinbesilata usporedivom s dozom za ljude na temelju mg/kg otkriveno je smanjenje plazmatskog folikostimulacijskog hormona i testosterona, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermatida i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutagenesa*

Štakori i miševi koji su dvije godine liječeni amlodipinom u prehrani u koncentracijama izračunanim tako da se dobiju razine dnevne doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakve znakove karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična najvećoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>, a za štakore dvostruko\* veća) bila je blizu najveće podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore. Ispitivanjima mutagenosti nisu otkriveni nikakvi učinci povezani s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

\* Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg.

#### Hidroklortiazid

Ispitivanja s hidroklortiazidom pokazala su dvosmislene dokaze o genotoksičnom ili kancerogenom učinku u nekim pokusnim modelima.

Hidroklortiazid nije bio teratogen i nije imao učinak na plodnost, začeće ili razvoj embrija/fetusa. Visokoj dozi pripisano je smanjeno povećanje tjelesne težine kod potomaka štakora u laktaciji (15 puta veća doza za ljude) i diuretski učinak hidroklortiazida, s posljedičnim učinkom na proizvodnju mlijeka (vidjeti dio 4.6.)

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### **Punjenje kapsula**

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

hidroksipropilceluloza

karmelozakalcij  
makrogol 8000  
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)  
magnezijev stearat

**Ovojnica kapsule (16 mg/5 mg /12,5 mg)**

Tijelo

titanijev dioksid (e171)  
želatina

Kapica

sunset yellow (e110)  
titanijev dioksid (e171)  
želatina

**Ovojnica kapsule (16 mg/10 mg/12,5 mg)**

Tijelo

titanijev dioksid (e171)  
želatina

Kapica

azorubine (e122)  
sunset yellow (e110)  
titanijev dioksid (e171)  
želatina

**Tinta**

šelak  
crni željezov oksid (e172)  
propilenglikol  
amonijak, koncentrirana otopina  
kalijev hidroksid

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranja od 7, 10, 28, 30, 60, 90 i 100 tvrdih kapsula u blister-pakiranju od PA-a/aluminija/PVC-a (laminat) i aluminijske folije u kartonskoj kutiji.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule:  
HR-H-738475524  
Kandesartancileksetil/amlodipin/hidroklorotiazid Adamed 16 mg/10 mg/12,5 mg tvrde kapsule:  
HR-H-007873344

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. kolovoza 2023.  
Datum obnove odobrenja: /

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. siječnja 2025.