

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kandoset 8 mg/5 mg comprimate
Kandoset 16 mg/5 mg comprimate
Kandoset 16 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kandoset 8 mg/5 mg

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Kandoset 16 mg/5 mg

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Kandoset 16 mg/10 mg

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut:

	<i>8 mg/5 mg</i>	<i>16 mg/5 mg</i>	<i>16 mg/10 mg</i>
Lactoză	84,90 mg	76,89 mg	77,30 mg
Sodiu	0,32 mg	0,44 mg	0,32 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Kandoset 8 mg/5 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, cu două straturi. Una dintre fețele comprimatului este de culoare galben deschis, cu posibile pete mai deschise la culoare și inscripționată cu 8-5; cealaltă față a comprimatului este de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8 mm și grosimea de 3,7 mm-4,7 mm.

Kandoset 16 mg/5 mg

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu două straturi. Una dintre fețele comprimatului este de culoare roz pal, cu posibile pete mai deschise sau mai închise la culoare și inscripționată cu 16-5; cealaltă față a comprimatului este de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 9 mm și grosimea de

4 mm–5 mm.

Kandoset 16 mg/10 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, cu două straturi. Una dintre fețele comprimatului este de culoare roz deschis, cu posibile pete mai deschise la culoare și puncte mai închise la culoare și inscripționată cu 16-10; cealaltă față a comprimatului este de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8 mm și grosimea de 3,7 mm–4,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kandoset este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu amlodipină și candesartan administrate concomitent în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Kandoset este de un comprimat pe zi.

Combi-nația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială.

Înainte de trecerea la Kandoset, pacienții trebuie controlați cu doze stabile din fiecare medicament în parte în administrare concomitentă. Doza de Kandoset trebuie să fie aceeași cu dozele componentelor individuale ale combinației la momentul efectuării schimbării.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici, dar se recomandă prudență când este necesară creșterea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Experiența clinică este limitată la administrarea candesartanului la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu final ($Cl_{creatinină} < 15$ ml/min) (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Amlodipina și candesartanul cilexetil nu sunt dializabile.

Insuficiență hepatică

Kandoset este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, prin urmare Kandoset trebuie administrat cu precauție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Kandoset la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Kandoset poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, derivați de dihidropiridine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrul doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.
- Copiii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc, care include șocul cardiogen.
- Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Administrarea concomitentă a Kandoset cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Candesartan

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență renală

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcției renale pot fi anticipate la pacienții susceptibili tratați cu candesartan.

Când se utilizează candesartan la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15$ ml/min). La acești pacienți doza de candesartan trebuie crescută cu precauție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu afectare a funcției renale. În timpul creșterii dozei de candesartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Studiile clinice în insuficiență cardiacă nu includ pacienții cu creatinină serică > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Tratament concomitent cu un inhibitor ECA în insuficiență cardiacă

Riscul reacțiilor adverse, în special hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește atunci când candesartanul cilexetil este utilizat în asociere cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.8). De asemenea, nu se recomandă o combinație triplă a unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi și candesartan cilexetil. Utilizarea acestor combinații trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist și este necesară monitorizarea frecventă a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu

nefropatie diabetică.

Hemodializă

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocarea receptorului AT₁, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan cilexetil trebuie crescută treptat cu atenție, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

Stenoza arterei renale

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (ARAI), pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional.

Transplant renal

Nu există experiență referitoare la administrarea de candesartan la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal.

Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă poate apărea hipotensiunea arterială. De asemenea, hipotensiunea arterială poate să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice. Este necesară prudență la inițierea tratamentului și trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

La copii cu posibilă depleție a volumului circulator (de exemplu, pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu funcție renală afectată), tratamentul cu candesartan trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2).

Anestezie și intervenție chirurgicală

Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei și a intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune utilizarea de lichide intravenoase și/sau medicamente vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică și stenoză de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenție deosebită la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, utilizarea de candesartan nu este recomandată la această categorie de pacienți.

Hiperkalemie

Utilizarea concomitentă de candesartan cilexetil și diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu, înlocuitori de sare cu potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea potasemiei (de exemplu, heparină), poate duce la creșterea concentrației plasmatice de potasiu la pacienții hipertensivi. Monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuată corespunzător.

La pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu candesartan poate apărea hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactonă) și candesartan nu este recomandată și

trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Atenționări generale

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, care include stenoza arterei renale), tratamentul cu alte medicamente, care influențează acest sistem, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea unor efecte similare nu poate fi exclusă în cazul administrării de ARAII. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate precipita un infarct miocardic sau accidentul vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potențat de alte medicamente cu proprietăți de reducere a tensiunii arteriale, indiferent că sunt prescrise ca antihipertensive sau pentru alte indicații terapeutice.

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Amlodipină

Siguranța și eficacitatea utilizării amlodipinei în timpul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Un studiu de lungă durată, placebo-controlat, care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III și IV) a arătat o incidență crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienților tratați cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite încă recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza cea mai mică din intervalul de doze terapeutice și se recomandă precauție, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, se recomandă precauție în cazul creșterii dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze uzuale. Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Kandoset conține lactoză și sodiu

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de candesartan

Substanțele active care au fost investigate în studiile clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina și enalaprilul. Nu au fost identificate interacțiuni semnificative farmacocinetic cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conținând potasiu, de substituenți de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu. În consecință, trebuie realizată monitorizarea strictă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității litiului. Un efect similar poate să apară în cazul utilizării ARAII. Utilizarea concomitentă a candesartanului cu litiu nu este recomandată. Dacă această utilizare concomitentă se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu.

Când se administrează ARAII concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Interacțiuni legate de amlodipină

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azol, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină cu risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la vârstnici. Se recomandă monitorizare clinică atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozei.

Claritromicina

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină. Se recomandă supravegherea atentă a pacienților când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicina.

Inductori ai CYP3A4

La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special în cazul unor inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*).

Administrarea amlodipinei cu greșfrut sau cu suc de greșfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la anumiți pacienți, ducând la creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul hipotensor al amlodipinei se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu efecte antihipertensive.

Tacrolimus

Există un risc ridicat de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

Inhibitorii țintei mecaniciste a rapamicinei (mTOR)

Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La administrarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

Ciclosporină

Nu s-au efectuat studii de interacțiune medicamentoasă cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care s-a observat o concentrație minimă variabilă (în medie 0% - 40%) a ciclosporinei. Trebuie luate în considerare monitorizarea nivelurilor de ciclosporină la pacienții cu transplant renal aflați în tratament cu amlodipină și reducerea dozei de ciclosporină în funcție de necesități.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a dus la creșterea cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu simvastatina în monoterapie. Trebuie limitată doza zilnică de simvastatină la 20 mg la pacienții în tratament cu amlodipină.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Kandoset nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece nu sunt disponibile date și nu a fost stabilit profilul de siguranță nici pentru amlodipină și nici pentru candesartan.

Kandoset este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Candesartan

Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină exprimă toxicitate fetală (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) la om (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța utilizării amlodipinei la femeile gravide nu a fost stabilită.

În studiile efectuate la animale a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în cazul utilizării de doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai dacă nu există alternativă terapeutică mai sigură și boala în sine prezintă risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea

Administrarea Kandoset nu este recomandată în timpul alăptării, fiind de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou-născuților sau prematurilor.

Nu sunt disponibile informații cu privire la administrarea candesartanului în timpul alăptării.

Amlodipina se excretă în laptele uman. Din doza maternă, cantitatea primită de către sugari a fost estimată la un interval intercvartile de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Fertilitatea

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

Candesartan

În studiile efectuate la animale, candesartan cilexetil nu a avut niciun efect advers asupra fertilității la șobolani (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kandoset are o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care utilizează Kandoset prezintă amețeli, cefalee, oboseală sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Combinatia în doză fixă

Nu s-au efectuat studii clinice. Reacțiile adverse observate pentru fiecare substanță activă sunt descrise mai jos.

Reacțiile adverse raportate anterior la componentele individuale (candesartan sau amlodipină) pot fi potențiale reacții adverse și pentru Kandoset, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în perioada de după punerea pe piață.

Rezumat al profilului de siguranță

Candesartan

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse nu a evidențiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse în cazul administrării de candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mari decât incidența în cazul administrării placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeli/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

Amlodipină

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pe durata tratamentului sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greață, edeme maleolare, edem și fatigabilitate.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu amlodipină sau candesartan în monoterapie, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Amlodipină	Candesartan
Infecții și infestări	Infecție respiratorie	-	Frecvente
Tulburări hematologice și	Leucocitopenie, trombocitopenie	Foarte rare	-

limfatice	Leucopenie, neutropenie, agranulocitoză	-	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice	Foarte rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie, hiponatremie	-	Foarte rare
	Hiperglicemie	Foarte rare	-
Tulburări psihice	Depresie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), insomnie	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	Frecvente
	Vertij	-	Frecvente
	Somnolență	Frecvente	-
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie	Mai puțin frecvente	-
	Hipertonie, neuropatie periferică	Foarte rare	-
Tulburări oculare	Tulburări vizuale (inclusiv diplopie)	Frecvente	-
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	Mai puțin frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente	-
	Aritmie cardiacă (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Mai puțin frecvente	
	Infarct miocardic	Foarte rare	-
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Frecvente	
	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vasculită	Foarte rare	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	-
	Rinită	Mai puțin frecvente	-
	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (inclusiv constipație)	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Foarte rare
	Vărsături, xerostomie	Mai puțin frecvente	-
	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală	Foarte rare	-
	Diaree	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Disfuncție hepatică sau hepatită	-	Foarte rare
	Hepatită, icter	Foarte rare	-

	Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice	Foarte rare*	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Alopecie, purpură, decolorare cutanată, hiperhidroză, exantem	Mai puțin frecvente	-
	Eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate	Foarte rare	-
	Angioedem	Foarte rare	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Edem maleolar, crampe musculare	Frecvente	-
	Mialgie, artralgie, dorsalgie	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disfuncție renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență, ginecomastie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem	Foarte frecvente	-
	Fatigabilitate, astenie	Frecvente	-
	Stare generală de rău, durere toracică, durere	Mai puțin frecvente	-
Investigații diagnostice	Creșterea greutateii corporale, scăderea greutateii corporale	Mai puțin frecvente	-

*corelate în principal cu colestază.

Candesartan

Rezultate ale testelor de laborator

În general, nu au existat influențe clinice importante ale administrării de candesartan cilexetil asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Ca și pentru alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-au observat mici scăderi ale valorii hemoglobinei. În general, nu este necesară monitorizarea analizelor de laborator de rutină, la pacienții care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice de potasiu și creatinină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Luând în considerare datele farmacologice, principalele manifestări posibile ale unui supradozaj cu candesartan sunt hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportările de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfășurat fără evenimente.

Există date limitate privind supradozajul cu amlodipină la om, datele disponibile sugerează că supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, care a evoluat spre șoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar, ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, se poate manifesta prin debut tardiv (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (care includ supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului de Kandaset necesită susținere cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și monitorizarea atentă a volumului fluidelor circulatorii și a diurezei. Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția ca utilizarea acestuia să nu fie contraindicată. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică, pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu.

În unele cazuri, lavajul gastric poate aduce beneficii.

Administrarea de carbune activat la voluntari sănătoși imediat sau în primele două ore după ingestia de amlodipină 10 mg a demonstrat că reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Candesartanul și amlodipina nu sunt hemodializabile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante ale receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB07.

Candesartan

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip I (AT1).

Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în substanța activă, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbției din tractul gastrointestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT1, legându-se puternic și disociindu-se lent de receptor. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează

bradikinina. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu inhibă alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT1) în relație cu dozele, rezultă din concentrațiile plasmatică crescute de renină, concentrațiile angiotensinei I și angiotensinei II și din scăderea concentrației plasmatică de aldosteron.

Hipertensiunea arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței sistemice periferice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială gravă sau exagerată după administrarea primei doze sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În timpul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, în cazul administrării oricărei doze, se obține, în general, în decurs de patru săptămâni și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu al unei creșteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienții se așteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o scădere lentă și eficientă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferențe între efectul maxim și minim obținut pe durata intervalului dintre administrarea dozelor. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-oarbe, efectuate la 1 268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și 10/8,7 mmHg la administrarea a 100 mg losartan potasic o dată pe zi (diferențe în scăderea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Când candesartan cilexetil este utilizat împreună cu hidroclorotiazida, reducerea tensiunii arteriale este aditivă. Un efect antihipertensiv crescut este de asemenea observat când candesartan cilexetil este administrat concomitent cu amlodipină sau felodipină.

Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect hipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre (de obicei, populație cu concentrație plasmatică scăzută de renină) decât la pacienții aparținând altor rase. Acest lucru este valabil și în cazul administrării de candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat la 5 156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții aparținând rasei negre față de cei aparținând altor rase (14,4/10,3 mmHg față de 19/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartanul crește fluxul sanguin renal și fie nu influențează, fie crește rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, IÎ 95% 15-42%). În prezent nu există date referitoare la efectul administrării de candesartan cilexetil asupra progresului nefropatiei diabetice.

Efectele administrării de candesartan cilexetil la doze de 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat efectuat la 4 937 de pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, monitorizați pe o durată medie de 3,7 ani

(Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici). Pacienților li s-au administrat candesartan cilexetil sau placebo împreună cu alte tratamente antihipertensive, utilizate dacă a fost necesar. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan cilexetil și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, adică evenimentele cardiovasculare majore (mortalitatea cardiovasculară, accidentele vasculare cerebrale non-letale și infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan cilexetil au existat 26,7 evenimente/1 000 pacient-ani, față de 30 evenimente/1 000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% Î 0,75-1,06, p=0,19).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu, din grupa dihidropiridine (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu), inhibând influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul miocardului și musculaturii vasculare netede.

Mecanismul acțiunii antihipertensive al amlodipinei este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.

Mecanismul exact prin care amlodipina își exercită efectul antianginos nu este pe deplin cunoscut, însă amlodipina reduce manifestările de etiologie ischemică prin următoarele două acțiuni:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, scade rezistența periferică sistemică (postsarcina) împotriva căreia funcționează inima. Deoarece frecvența cardiacă rămâne constantă, această reducere a travaliului cardiac determină scăderea consumului de energie și a necesarului

de oxigen la nivelul miocardului.

2. Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică, probabil, și dilatarea arterelor coronare principale și a arteriolelor coronare, atât în zonele miocardice indemne, cât și în cele ischemice. La pacienții cu spasm arterial coronarian (angină pectorală Prinzmetal sau angină variantă), această vasodilatație crește aportul de oxigen la nivelul miocardului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea zilnică în doză unică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, timp de 24 de ore. Datorită instalării lente a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu este o caracteristică a administrării de amlodipină.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale concentrațiilor plasmatică ale lipidelor și, ca urmare, poate fi utilizată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Candesartan

După administrare pe cale orală, candesartan cilexetil este transformat în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor care conțin candesartan comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații.

Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor este de 14%. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatică de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatică de candesartan în funcție de timp (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de ingestia de alimente.

Amlodipină

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64% și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Metabolizare și eliminare

Candesartan

Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacțiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu este de așteptat apariția unor interacțiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se

acumulează ca urmare a administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat ¹⁴C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

Amlodipină

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi, și se excretă în urină în proporție de 10% sub formă nemodificată și de 60% sub formă de metaboliți.

Vârstnici

Candesartan

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și apariția reacțiilor adverse sunt similare după administrarea unei doze de candesartan cilexetil la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Timpul necesar pentru realizarea concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și vârstnici.

Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cele preconizate pentru grupul de vârstă studiat.

Insuficiența renală

Candesartan

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată C_{max} și ASC pentru candesartan au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. $T_{1/2}$ prin eliminare terminal al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC pentru candesartan, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Amlodipină

Modificările în concentrațiile plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Insuficiența hepatică

Candesartan

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, a existat o creștere a valorii medii a ASC pentru candesartan de aproximativ 20% într-un studiu și de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Amlodipină

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei redus, fapt care duce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare crescut și o creștere a ASC cu aproximativ 40-60%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Candesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate sistemică anormală sau asupra organului țintă, ca urmare a administrării dozelor semnificative clinic. În studiile preclinice de siguranță, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor și asupra parametrilor hematiilor, la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit).

Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrite interstițiale, dilatare tubulară, tubuli bazofili; concentrații plasmatice crescute de uree și creatinină) au fost provocate de candesartan, fiind considerate efecte secundare ale efectului hipotensiv ce duce la alterarea perfuziei renale. În plus, candesartanul produce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului.

Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare, ca urmare a administrării dozelor terapeutice de candesartan la om, este irelevantă.

În ultimul trimestru de sarcină, a fost observată fetotoxicitate (vezi pct. 4.6).

Datele testelor de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* arată că este puțin probabil ca, în utilizarea clinică, candesartanul să determine efecte mutagene sau clastogene.

Nu există date de carcinogeneză.

Amlodipină

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a datei nașterii, prelungire a travaliului și scădere a supraviețuirii puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolanii tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și femele timp de 14 zile, înainte de împerechere) la doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la oameni, de 10 mg, exprimată în mg/m²). Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, cu o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentrației plasmatice a hormonului foliculostimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure valori ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg pe zi nu s-au evidențiat dovezi de carcinogenitate. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studii de mutagenitate nu au relevat reacții legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.

*Raportat la un pacient cu greutatea de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină tip 102
Amidon de porumb pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză tip EF
Macrogol 8000
Carmeloză calcică
Oxid galben de fier (E172) – *pentru comprimate de 8 mg/5 mg și 16 mg/10 mg*
Oxid roșu de fier (E172) – *pentru comprimate de 16 mg/5 mg și 16 mg/10 mg*

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimea ambalajelor (blister OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 sau 100 comprimate.

Mărimea ambalajelor (blister perforat cu eliberarea unei unități dozate OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 sau 100 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15108/2023/01-22

15109/2023/01-22

12900/2020/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2018
Data primei autorizări: Ianuarie 2020

Data reînnoirii autorizației: Ianurie 2020
Data reînnoirii autorizației: August 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023