

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amcandin 8 mg/5 mg trde kapsule
Amcandin 8 mg/10 mg trde kapsule
Amcandin 16 mg/5 mg trde kapsule
Amcandin 16 mg/10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amcandin 8 mg/5 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata in 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,935 mg amlodipinijevega besilata.

Amcandin 8 mg/10 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata in 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,87 mg amlodipinijevega besilata.

Amcandin 16 mg/5 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,935 mg amlodipinijevega besilata.

Amcandin 16 mg/10 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,87 mg amlodipinijevega besilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Amcandin 8 mg/5 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 101,95 mg laktoze monohidrata.

Amcandin 8 mg/10 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 211,90 mg laktoze monohidrata.

Amcandin 16 mg/5 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 203,90 mg laktoze monohidrata.

Amcandin 16 mg/10 mg trde kapsule:
ena trda kapsula vsebuje 203,90 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Amcandin 8 mg/5 mg trde kapsule:

trde želatinaste kapsule velikosti št. 3 z neprozornim temno rumenim pokrovčkom. Telo kapsule je neprozorno in bele barve. Vsebina kapsule: bel do skoraj bel granulat.

Amcandin 8 mg/10 mg trde kapsule:

trde želatinaste kapsule velikosti št. 1 z neprozornim rumenim pokrovčkom s črnim napisom AML 10. Telo kapsule je neprozorno in bele barve s črnim napisom CAN 8. Vsebina kapsule: bel do skoraj bel granulat.

Amcandin 16 mg/5 mg trde kapsule:

trde želatinaste kapsule velikosti št. 1 z neprozornim bledo rumenim pokrovčkom, s črnim napisom AML 5. Telo kapsule je neprozorno in bele barve s črnim napisom CAN 16. Vsebina kapsule: bel do skoraj bel granulat.

Amcandin 16 mg/10 mg trde kapsule:

trde želatinaste kapsule velikosti št. 1 z neprozornim belim pokrovčkom. Telo kapsule je neprozorno in bele barve.

Vsebina kapsule: bel do skoraj bel granulat.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amcandin je indicirano za nadomestno zdravljenje odraslih bolnikov z esencialno hipertenzijo, katerih krvni tlak je že zadostno nadzorovan s sočasno uporabo kandesartana in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Amcandin je ena kapsula dnevno.

Bolniki morajo uporabljati jakost, ki ustreza njihovemu predhodnemu zdravljenju s kandesartanom in amlodipinom v ločenih zdravilih.

Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerka, je treba titracijo opraviti s posameznima učinkovinama.

Največji dnevni odmerek amlodipina je 10 mg in največji dnevni odmerek cileksetilkandesartanata je 32 mg.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri povečevanju odmerka je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). O zelo starih bolnikih je na voljo malo podatkov.

Okvara ledvic (glejte tudi poglavje 4.4)

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se priporoča spremljanje ravni kalija in kreatinina. Z bolniki s hudo

okvaro levic ali odpovedjo ledvic v končnem stadiju (očistek kreatinina < 15 ml/min) ali z bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, ni na voljo veliko izkušenj. Priporoča se previdnost. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic, zato se priporoča običajno odmerjanje. Amlodipin in cileksetilkandesartanat se ne odstranita z dializo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravilo Amcandin uporabljati previdno. Zdravilo Amcandin je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Amcandin pri otrocih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Amcandin se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Zdravilo Amcandin je priporočeno jemati z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- obolenja z zaporo žolčevoda in huda okvara jeter;
- šok (tudi kardiogeni šok);
- huda hipotenzija;
- obstrukcija iztočnega trakta levega prekata (npr. huda aortna stenoza);
- hemodinamsko nestabilno popuščenje srca po akutnem miokardnem infarktu;
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba zdravila Amcandin z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, kontraindicirana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kandesartan

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Stenoza ledvičnih arterij

Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II, lahko pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice povzročijo povišanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Okvara ledvic

Kakor pri drugih zdravilih, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri dovzetnih bolnikih med zdravljenjem s kandesartanom pričakujemo spremembe v delovanju ledvic.

Kadar se kandesartan uporablja pri hipertenzivnih bolnikih z okvaro ledvic, se priporoča redno spremljanje serumskih koncentracij kalija in kreatinina. Pri bolnikih z zelo hudo okvaro ali odpovedjo ledvic v končnem stadiju (očistek kreatinina < 15 ml/min) ni veliko izkušenj z uporabo zdravila. Pri teh bolnikih je treba odmerke kandesartana titrirati previdno ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Ocena stanja bolnikov s popuščanjem srca, zlasti pri starejših bolnikih (75 let ali več) in bolnikih z okvaro ledvic, mora vključevati tudi redno vrednotenje delovanja ledvic. Med titriranjem odmerka kandesartana se priporoča spremljanje serumske koncentracije kreatinina in kalija. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s popuščanjem srca niso sodelovali bolniki s serumskimi koncentracijami kreatinina > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Hemodializa

Med dializo je lahko krvni tlak še posebej občutljiv za blokado receptorjev AT₁ (angiotenzinski II receptor tipa I), zaradi zmanjšane volumna plazme in aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Pri bolnikih na hemodializi je zato treba odmerek kandesartana titrirati previdno in ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Presaditev ledvice

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni izkušenj z uporabo kandesartana.

Hipotenzija

Bolnikov s srčnim popuščanjem se lahko med zdravljenjem s kandesartanom pojavi hipotenzija. Pojav hipotenzije je možen tudi pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom, na primer tistih, ki dobivajo velike odmerke diuretikov.

Pri uvedbi zdravljenja je potrebna previdnost, treba pa je tudi poskusiti odpraviti hipovolemijo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje sistema RAAS s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena se zato ne priporoča (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnim zaviranjem res nujno, sme potekati samo pod nadzorom specialista ter ob pogostem natančnem spremljanju delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Druga stanja s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim popuščanjem srca ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, hiperazotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno odpoved ledvic (glejte poglavje 4.8). Kakor pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki učinkujejo tako, da zavirajo sistem renin-angiotenzin. Zato se uporaba kandesartana ne priporoča.

Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kakor pri drugih vazodilatatorjih je pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost.

Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE pri bolnikih s popuščanjem srca

Tveganje neželenih učinkov, zlasti hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če se kandesartan uporablja v kombinaciji z zaviralcem ACE. Tudi trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista mineralokortikoidnih receptorjev in kandesartana se ne priporoča. Uporaba teh kombinacij mora biti pod nadzorom specialista ter mora vključevati pogosto natančno spremljanje delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba kandesartana z antikaliuretičnimi diuretiki (diuretiki ki zadržujejo kalij), dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi zdravili, ki lahko povišajo koncentracijo kalija (npr. heparin), lahko povzroči povišanje serumskih koncentracij kalija pri bolnikih s hipertenzijo. Koncentracijo kalija je treba ustrezno spremljati.

Pri bolnikih s popuščanjem srca, ki se zdravijo s kandesartanom, se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporoča se redno spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki zadržuje kalij (npr. spironolaktona), in kandesartana se ne priporoča in je ustrezna samo po skrbnem ovrednotenju možnih koristi in tveganj zdravljenja.

Anestezija in kirurški posegi

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti receptorjev angiotenzina II, med anestezijo in kirurškim posegom pojavi hipotenzija. Zelo redko je hipotenzija tako huda, da je potrebno intravensko dajanje tekočin in/ali vazokonstriktorjev.

Amlodipin

Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost uporabe amlodipina pri hipertenzivni krizi še nista dokazani.

Popuščanje srca

Bolnike s popuščanjem srca je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim popuščanjem srca (III. in IV. stopnje po razvrstitvi NYHA) so poročali o pogostejšem pljučnem edemu pri bolnikih, zdravljenih z amlodipinom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kongestivnim popuščanjem srca, saj lahko povečajo tveganje za prihodnje srčno-žilne dogodke in smrtnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan in vrednosti AUC so višje; priporočil za odmerjanje ni. Zato je treba zdravilo Amcandin pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Zdravilo Amcandin je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri starejših je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri teh bolnikih se lahko amlodipin uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic. Amlodipin se ne odstrani z dializo.

Posebna opozorila glede pomožnih snovi

Zdravilo Amcandin vsebuje laktozo **in natrij**.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

8 mg/5 mg; 8 mg/10 mg; 16 mg/5 mg trde kapsule:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije pogoste pri tej kombinaciji

Študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso bile izvedene.

Ob sočasni uporabi je potrebno upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivov lahko poveča učinek zdravila Amcandin na zniževanje krvnega tlaka.

Zdravila s potencialom za znižanje krvnega tlaka

Na podlagi njihovih farmakoloških lastnosti se lahko pričakuje, da bodo naslednja zdravila povečala hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi zdravila Amcandin: npr. baklofen,

amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Poleg tega lahko alkohol poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemska uporaba)

Antihipertenzivni učinek je zmanjšan.

Interakcije, povezane s kandesartanom

Spojine, ki so jih proučevali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, vključujejo hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (npr. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Do zdaj niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili.

Kaliuretični diuretiki, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali druga zdravila (npr. heparin), ki lahko zvišajo ravni kalija

Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko zviša koncentracije kalija. Koncentracijo kalija je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povišanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Podoben učinek je možen tudi pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II. Sočasna uporaba kandesartana z litijem se odsvetuje. Če je uporaba kombinacije nujna, se priporoča natančno spremljanje serumskih koncentracij litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)

Če se antagonisti receptorjev angiotenzina II jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (na primer selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), je lahko antihipertenzivni učinek šibkejši.

Kakor zaviralci ACE lahko tudi antagonisti receptorjev angiotenzina II, če se uporabljajo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, in povišane serumske koncentracije kalija, zlasti pri bolnikih, ki imajo že prej slabo delovanje ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno pozneje je treba bolnike ustrezno hidrirati in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) v primerjavi z uporabo ene učinkovine, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Interakcije, povezane z amlodipinom

Učinek drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči precejšnje povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinično izražanje teh farmakokinetičnih variacij je lahko izrazitejše pri starejših. Morda bosta potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Klaritromicin je zaviralec encima CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin z amlodipinom, je tveganje za hipotenzijo povečano. Pri sočasni uporabi amlodipina s klaritromicinom se priporoča natančno opazovanje bolnikov.

Induktorji CYP3A4

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Uživanje amlodipina z grenivkami ali sokom grenivke se odsvetuje, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost zdravila, njegov učinek zniževanja krvnega tlaka pa je posledično močnejši.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko živalim so opazili smrtno prekatno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja za pojav hiperkaliemije se odsvetuje sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, dovzetnih za maligno hipertermijo, in pri obravnavi maligne hipertermije.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na zniževanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih zdravil z antihipertenzivnimi lastnostmi na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus

Pri sočasni uporabi z amlodipinom obstaja tveganje zvišanih vrednosti takrolimusa v krvi. Za preprečitev toksičnosti takrolimusa je treba med uporabo amlodipina pri bolniku, ki se zdravi s takrolimusom, spremljati ravni takrolimusa v krvi in ustrezno prilagajati odmerek takrolimusa.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR amlodipin lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin

S ciklosporinom in amlodipinom niso opravili nobenih študij interakcij pri zdravih prostovoljcih ali drugi populaciji, z izjemo bolnikov s presajeno ledvico, pri katerih so opazili variabilna povečanja najnižjih koncentracij (povprečno za 0–40 %) ciklosporina. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki se zdravijo z amlodipinom, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij ciklosporina in po potrebi zmanjšati odmerke ciklosporina.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77-odstotno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samim simvastatinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom, je treba omejiti odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

V študijah kliničnih interakcij amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Amcandin v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča, ker ni na voljo podatkov ter varnostni profil za kombinacijo amlodipina in kandesartana ni dokazan.

Uporaba zdravila Amcandin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana zaradi vsebnosti kandesartana.

Kandesartan

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Epidemiološki dokazi za tveganje teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II iz nadzorovanih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi pri tej skupini zdravil. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba nemudoma končati zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II in, če je ustrezno, uvesti zdravljenje z drugimi zdravili.

Izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Ob izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja naprej se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo še ni dokazana.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih ugotovili toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba v nosečnosti je priporočljiva samo, če ni varnejše alternative ter če pomeni bolezen večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Informacij o uporabi amlodipina in kandesartana med dojenjem ni, zato uporaba zdravila Amcandin ni priporočena. Priporočena je uporaba alternativnih zdravljenj z boljše dokazanim varnostnim profilom, zlasti pri dojenju novorojenca ali nedonošenčka.

Plodnost

S kombinacijo kandesartana in amlodipina niso opravili nobenih kliničnih študij vpliva na plodnost.

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah spermatozoev. Klinični podatki glede možnega vpliva amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Amcandin lahko ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila, se lahko občasno pojavijo omotica, izčrpanost, glavobol, navzea ali utrujenost, ki lahko poslabšajo sposobnost odzivanja. Na splošno se priporoča previdnost, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Fiksna kombinacija odmerkov

Klinične študije niso bile opravljene. Neželeni učinki, opaženi pri posameznih učinkovinah, so opisani v nadaljevanju.

Neželeni učinki, o katerih so v preteklosti poročali pri samostojni uporabi ene od učinkovin (kandesartana ali amlodipina), se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z zdravilom Amcandin, tudi če jih v kliničnih preskušanjih ali obdobju trženja zdravila niso opazili.

Kandesartan

Zdravljenje hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom ali starostjo. Deleža bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov opustili zdravljenje, sta podobna pri cileksetilkandesartanatu (3,1 %) in placebo (3,2 %).

V skupni analizi podatkov, dobljenih v kliničnih preskušanjih s hipertenzivnimi bolniki, so bili neželeni učinki s cileksetilkandesartanatom opredeljeni na podlagi pojavnosti, ki je bila vsaj za 1 % večja od tiste pri placebo. Po tej opredelitvi so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, omotica/vrtoglavica, glavobol in okužba dihal.

V spodnji preglednici so neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja zdravila. Kategorije pogostnosti, uporabljene v preglednicah v poglavju 4.8, so: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba dihal

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperkaliemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica/vrtoglavica, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	navzea
	neznana	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	zvišane ravni jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, koprivnica, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v hrbtu, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil	zelo redki	okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri dozetnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Laboratorijske preiskave

Kakor pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opazili majhno znižanje koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki dobivajo kandesartan, rutinsko spremljanje laboratorijskih spremenljivk običajno ni potrebno. Vendar pa se pri bolnikih z okvaro ledvic priporoča občasno spremljanje koncentracij kalija in kreatinina v serumu.

Amlodipin

Najpogosteje opisani neželeni učinki med zdravljenjem so zaspanost, omotica, glavobol, palpitacije, rdečica, bolečine v trebuhu, navzea, oteklost gležnjev, edem in utrujenost.

V vsaki skupini, razvrščeni po pogostosti, so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
	redki	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	zaspanost, omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)

	občasni	tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, parestezija
	zelo redki	hipertonija periferna nevropatija
	neznana pogostnost	ekstrapiramidna motnja
Očesne bolezni	pogosti	motnja vida (vključno z diplopijo)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Bolezni srca	pogosti	palpitacije
	občasni	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki	miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	rdečica
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
	občasni	kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremenjen vzorec odvajanja blata (vključno z drisko in zaprtostjo)
	občasni	bruhanje, suha usta
	zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov*
Bolezni kože in podkožja	občasni	alopecija, purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaji, eksantem, koprivnica
	zelo redki	angioedem, multififormni eritem, urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzibilnost
	neznana	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	pogosti	oteklost gležnjev, mišični krči
	občasni	artralgija, mialgija, bolečine

		v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	motnja uriniranja, nokturija, pogostejše uriniranje
Motnje reproduktivnega sistema in dojk	občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem
	pogosti	utrujenost, astenija
	občasni	bolečina v prsih, bolečina, slabo počutje
Preiskave	občasni	povečanje telesne teže, zmanjšanje telesne teže

* večinoma skladno s holestazo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da sta lahko posledici zelo prevelikega odmerka obsežna periferna vazodilatacija in morebitna refleksna tahikardija. Poročali so o izraziti in morebitno dolgotrajni sistemski hipotenziji, vključno s primeri šoka s smrtnim izidom.

Glede na farmakološke značilnosti sta najverjetnejši posledici prevelikega odmerka kandesartana simptomatska hipotenzija in omotica. V posameznih primerih prevelikega odmerjanja (pri odmerkih do 672 mg cileksetilkandesartanata) so bolniki okrevali brez večjih težav.

Zdravljenje

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, sta potrebna simptomatsko zdravljenje in spremljanje vitalnih znakov. Bolnika je treba namestiti v ležeč položaj s privzdignjenimi nogami. Če to ne zadostuje, je treba povečati volumen plazme z infuzijo, npr. izotonične raztopine natrijevega klorida. Če ti ukrepi ne zadoščajo, se lahko uvedejo simpatikomimetiki.

Kandesartana se s hemodializo ne da odstraniti.

Pri klinično pomembni hipotenziji zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina so potrebni aktivna srčno-žilna podpora s pogostim nadzorom srčne in dihalne funkcije, dvig udov ter nadzor volumna tekočin v obtoku in količine izločenega urina.

Če uporaba ni kontraindicirana, lahko vazokonstriktor pomaga pri obnavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka. Pri zdravljenju učinka zaviralcev kalcijevih kanalčkov lahko pomaga intravensko dajanje kalcijevega glukonata.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Dajanje aktivnega oglja zdravim prostovoljcem do 2 uri po uporabi 10 mg odmerka amlodipina je zmanjšalo hitrost absorpcije amlodipina.

Amlodipin se obsežno veže na beljakovine, zato dializa verjetno ne bo koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09DB07.

Zdravilo Amcandin vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma nadzora krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: antagonist receptorjev angiotenzina II, cileksetilkandesartanat, in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, amlodipin.

Kombinacija teh učinkovin ima aditivni učinek in znižuje krvni tlak bolj kot posamezni komponenti sami.

Cileksetilkandesartanat

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima pomembno vlogo v patofiziologiji hipertenzije, popuščanja srca ter drugih bolezni srca in ožilja. Vključen je tudi v patogenezo končne hipertrofije in poškodbe organov. Najpomembnejši fiziološki učinki angiotenzina II, kot so vazokonstrikcija, stimulacija izločanja aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter spodbujanje celične rasti, potekajo prek receptorja tipa 1 (AT₁).

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, primerno za peroralno uporabo. Med absorpcijo iz prebavnega trakta poteče hitra hidroliza estra do učinkovine, kandesartana. Kandesartan je antagonist receptorjev angiotenzina II s selektivnim delovanjem za receptorje AT₁. Trdno se veže na receptor in počasi sprošča z njega. Agonističnega učinka nima.

Kandesartan ne zavira angiotenzin-konvertaze (ACE), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Nima vpliva na ACE in ne poveča učinkov bradikinina ali snovi P. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, pri katerih so primerjali kandesartan z zaviralci ACE, je bila pojavnost kašlja manjša v skupini bolnikov, ki so dobivali cileksetilkandesartanat. Kandesartan se ne veže na druge hormonske receptorje ali ionske kanale, ki so pomembni za uravnavanje delovanja srca in ožilja, niti jih ne zavira. Antagonistično delovanje na receptorje angiotenzina II (AT₁) v sorazmerju z odmerkom povzroča zvišanje plazemskih koncentracij renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter znižanje plazemske koncentracije aldosterona.

Hipertenzija

Pri hipertenziji kandesartan povzroči od odmerka odvisno dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Antihipertenzivni učinek je posledica zmanjšanja sistemskega perifernega

upora brez povratnega povečanja frekvence srčnega utripa. Po prenehanju zdravljenja se ne pojavita resna ali čezmerna hipotenzija ali povratni učinek.

Po dajanju enega samega odmerka cileksetilkandesartanata se antihipertenzivni učinek običajno pojavi v dveh urah. Pri neprekinjenem zdravljenju se s katerim koli odmerkom pretežni del antihipertenzivnega učinka običajno doseže v štirih tednih, učinek pa se nato med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. Glede na rezultate metaanalize je bil povprečen dodatni učinek povečanja odmerka s 16 na 32 mg majhen. Ob upoštevanju razlik med posameznimi bolniki je pri nekaterih bolnikih mogoče pričakovati večji učinek od povprečnega. Cileksetilkandesartanat, uporabljen enkrat dnevno, zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka v obdobju 24 ur, z majhnimi razlikami med največjim in najmanjšim učinkom v odmernem intervalu.

Antihipertenzivni učinek kandesartana in losartana ter prenašanje obeh zdravil so primerjali v dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah pri skupno 1268 bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega), ko so bile koncentracije zdravila v telesu najnižje, je bilo z 32 mg cileksetilkandesartanata enkrat dnevno 13,1/10,5 mmHg in s 100 mg kalijevega losartanata enkrat dnevno cileksetilkandesartanat 10,0/8,7 mmHg pri (razlika pri znižanju krvnega tlaka je bila 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kadar se cileksetilkandesartanat uporablja skupaj s hidroklorotiazidom, se vpliv na znižanje krvnega tlaka sešteva. Povečan antihipertenzivni učinek so opazili tudi pri sočasni uporabi cileksetilkandesartanata in amlodipina ali felodipina.

Zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, imajo manj izrazit antihipertenzivni učinek pri bolnikih črne rase (navadno je to populacija z nizko koncentracijo renina) kot pri bolnikih drugih ras. To velja tudi za kandesartan. V odprtem kliničnem preskušanju pri 5156 bolnikih z diastolično hipertenzijo je bilo znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem s kandesartanom pri bolnikih črne rase značilno manjše kot pri bolnikih drugih ras (14,4/10,3 mmHg v primerjavi z 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan poveča pretok krvi skozi ledvice in hkrati ne vpliva na hitrost glomerulne filtracije ali pa jo poveča, medtem ko se upor žil v ledvicah in filtracijska frakcija zmanjšata. V 3-mesečni klinični študiji pri bolnikih s hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo se je pri antihipertenzivnem zdravljenju s cileksetilkandesartanom zmanjšalo izločanje albumina z urinom (razmerje albumin/kreatinin: srednja vrednost 30 %, 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 15–42 %). Za zdaj ni podatkov o učinku kandesartana na napredovanje diabetične nefropatije.

Učinke cileksetilkandesartanata v odmerkih 8–16 mg (povprečni odmerek 12 mg) enkrat dnevno na obolevnost in smrtnost zaradi srčnožilnih bolezni so ocenili v randomiziranem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 4937 starejših bolnikov (starost 70–89 let; 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo, ki so jih v povprečju spremljali 3,7 leta (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Bolniki so dobivali cileksetilkandesartanat ali placebo, ki so ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Krvni tlak se je v skupini, ki je dobivala kandesartan, znižal s 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolni skupini pa s 167/90 na 149/82 mmHg. Glede primarnega opazovanega dogodka, resnih srčnožilnih dogodkov (srčno-žilna smrtnost, možganska kap in miokardni infarkt, ki se ne končata s smrtjo) ni bilo statistično pomembne

razlike. V skupini bolnikov, ki so dobivali kandesartan, je bilo 26,7 dogodka, preračunano na 1000 bolnikovih let, v primerjavi s kontrolno skupino s 30 dogodki, preračunano na 1000 bolnikovih let (relativno tveganje 0,89, pri 95-odstotnem IZ 0,75–1,06, $p = 0,19$).

V dveh velikih randomiziranih in nadzorovanih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes NEPHRON-D) so proučevali uporabo kombinacije zaviralca ACE z zaviralcem receptorjev angiotenzina II.

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možganskožilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčnožilnih izidov ali smrtnosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralci ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je proučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in kap sta bili številčno pogostejši v skupini, ki je prejela aliskiren kot v skupini s placebom. Tudi o neželenih učinkih in hudih neželenih učinkih, ki so raziskovalce posebej zanimali (hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija), so pogosteje poročali v skupini, ki je prejela aliskiren kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Amlodipin, ki spada v skupino dihidropiridinskih zdravil (počasi delujoči zaviralec kanalov ali antagonist kalcijevih ionov), zavira dotok kalcijevih ionov skozi celične membrane srčnega in žilnega gladkega mišičja.

Antihipertenzivni učinek doseže z neposrednim relaksacijskim vplivom na gladko žilno mišičje. Mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso natančno opredelili, vendar je znano, da zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

- 1) Amlodipin širi periferne arteriole in tako zmanjša skupni periferni upor (poobremenitev), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- 2) Mehanizem delovanja amlodipina verjetno obsega tudi širjenje glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol v normalnih in ishemičnih območjih. To širjenje poveča miokardni prenos kisika pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Farmakodinamični učinki

Enkrat dnevno odmerjanje pri bolnikih s hipertenzijo povzroči klinično pomembno znižanje krvnega pritiska v 24-urnem intervalu, v ležečem in stoječem položaju. Amlodipin zaradi počasnega nastopa delovanja ni indiciran za zdravljenje akutne hipotenzije.

Enkrat dnevno odmerjanje amlodipina pri bolnikih z angino pectoris podaljša skupni čas telesne aktivnosti, podaljša čas do napada angine pectoris in čas do nastanka depresije segmenta ST za 1 mm ter zmanjša pogostost napadov angine pectoris in porabo tablet z gliceriltrinitratom.

Amlodipina niso povezali z nobenim neželenim učinkom na presnovo ali spremembami lipidov v plazmi in je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Uporaba pri bolnikih s popuščanjem srca

Študije hemodinamike in nadzorovana klinična preskušanja na podlagi telesne aktivnosti pri bolnikih s popuščanjem srca NYHA razreda II–IV so pokazali, da amlodipin glede na meritve prenašanja telesne aktivnosti, iztisne frakcije levega prekata in klinične simptomatologije ni pripeljal do kliničnega poslabšanja.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s popuščanjem srca NYHA razreda III–IV, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni povečal tveganja za smrt ali kombinacije smrtnosti in obolevnosti bolnikov s popuščanjem srca.

Amlodipin v nadaljevalni, dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) pri bolnikih s popuščanjem srca NYHA razredov III in IV brez kliničnih simptomov ali objektivnih znakov, ki bi kazali na osnovno ishemično bolezen, ki so prejeli nespremenljive odmerke zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, ni imel učinka na skupno število smrti zaradi srčno-žilnih bolezni. Pri isti populaciji so amlodipin povezali z večjo pojavnostjo pljučnega edema.

Preskušanje zdravljenja za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Za primerjavo novejših zdravil so opravili randomizirano dvojno slepo študijo obolevnosti in smrtnosti z imenom Preskušanje antihipertenzivov in zdravil za znižanje ravni lipidov za preprečevanje srčnega napada (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri zdravljenju blage do zmerne hipertenzije. Naključno so razvrstili 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali starejših, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodatni dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, vključno s temi: miokardni infarkt ali kap v preteklosti (več kot 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali dokumentirana druga aterosklerotična srčno-žilna bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorna bolezen tipa 2 (36,1 %), raven holesterola HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, diagnosticirana z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje med potekom študije (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek sta sestavljala smrtna koronarna srčna bolezen ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Med zdravljenjem na podlagi amlodipina in zdravljenjem na podlagi klortalidona ni bilo pomembne razlike v primarnem opazovanem dogodku: RT 0,98, 95-odstotni IZ (0,90–1,07), $p = 0,65$.

Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila incidenca popuščanja srca (del sestavljenega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno višja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, RT 1,38, 95-odstotni IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$). Vendar med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidona ni bilo pomembne razlike v smrtnosti zaradi vseh vzrokov: RT 0,96, 95-odstotni IZ, [0,89–1,02], $p = 0,20$.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Cileksetilkandesartanat

Absorpcija in porazdelitev

Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanat pretvori v učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost cileksetilkandesartanata po dajanju peroralne raztopine kandesartana je približno 40 %. Relativna biološka uporabnost kapsul v primerjavi s peroralno raztopino je približno 34-odstotna, pri čemer je variabilnost zelo majhna. Absolutna biološka uporabnost kapsul je tako ocenjena na 14 %. Povprečna najvišja serumska koncentracija (C_{\max}) je dosežena v 3 do 4 urah po zaužitju kapsule. Serumske koncentracije kandesartana naraščajo linearno in sorazmerno z odmerkom v razponu terapevtskih odmerkov. Pri farmakokinetiki kandesartana niso opazili razlik, povezanih s spolom. Hrana ni pomembno vplivala na območje pod krivuljo serumske koncentracije kandesartana v odvisnosti od časa (AUC).

Kandesartan se obsežno veže na beljakovine v plazmi (več kot 99-odstotno). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

Biotransformacija in izločanje

Kandesartan se pretežno izloča v nespremenjeni obliki z urinom in žolčem ter samo v manjšem obsegu s presnovo v jetrih (CYP2C9). Razpoložljive študije medsebojnega delovanja ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Po podatkih *in vitro* ni pričakovati medsebojnega delovanja *in vivo* z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Končni razpolovni čas kandesartana je približno 9 ur. Kopičenja po večkratnem odmerjanju ni.

Skupni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg, z ledvičnim očistkom približno 0,19 ml/min/kg. Izločanje kandesartana skozi ledvice poteka z glomerulno filtracijo in aktivno sekrecijo v tubulih. Po zaužitju peroralnega odmerka s 14C označenega cileksetilkandesartanata se približno 26 % odmerka izloči z urinom kot kandesartan in 7 % kot neaktiven presnovek. Z blatom se izloči približno 56 % odmerka kot kandesartan in 10 % kot neaktiven presnovek.

Druge posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (več kot 65 let) se v primerjavi z mlajšimi bolniki vrednost C_{\max} kandesartana poveča za približno 50 %, vrednost AUC pa za 80 %. Vendar sta odziv krvnega tlaka in pogostost pojavljanja neželenih učinkov po dajanju določenega odmerka kandesartana pri mlajših in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so po ponavljajočih se odmerkih v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic opazili povečanje vrednosti C_{\max} kandesartana za približno 50 % in povečanje vrednosti AUC za približno 70 %, vrednost $t_{1/2}$ pa se ni spremenila. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je vrednost C_{\max} spremenila za 50 %, vrednost AUC pa za 110 %. Končni $t_{1/2}$ kandesartana je bil pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno podvojen. Vrednost AUC kandesartana pri bolnikih na hemodializi je bila podobna

tisti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. V dveh študijah, pri katerih so sodelovali bolniki z blago do zmerno okvaro jeter, so v eni študiji ugotovili povečanje povprečne vrednosti AUC kandesartana za približno 20 % in v drugi za približno 80 % (glejte poglavje 4.2). Izkušeni pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Amlodipin

Absorpcija/distribucija

Po peroralnem dajanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in v 6 do 12 urah doseže najvišje koncentracije v krvi. Ocenili so, da je absolutna biološka razpoložljivost zdravih od 64- do 80-odstotna. Volumen porazdelitve je približno 21 litrov/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na beljakovine v plazmi. Vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 35–50 ur in se pri odmerjanju enkrat dnevno ne spreminja. Amlodipin se v jetrih obsežno presnavlja v neaktivne presnovke. Z urinom se izloči 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov.

Druge posebne populacije

Okvara jeter

O dajanju amlodipina bolnikom z okvaro jeter je zelo malo kliničnih podatkov. Bolniki z jetrno insuficienco imajo znižan očistek amlodipina ter posledično daljši razpolovni čas in povečanje AUC za približno 40–60 %.

Starejši

Čas do vzpostavitve največje koncentracije v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih se očistek amlodipina nagiba k zmanjšanju, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovne dobe izločanja. Povečanje AUC in razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim popuščanjem srca je bilo skladno s pričakovanji za proučevano starostno skupino bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, ki so na voljo za učinkovini te fiksne kombinacije odmerkov, so navedeni v nadaljevanju.

Kandesartan

Pri odmerkih, primernih za klinično uporabo, ni dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za posamezne ciljne organe. V predkliničnih študijah varnosti je imel kandesartan v velikih odmerkih učinke na ledvice in parametre rdečih krvnih celic pri miših, podganah, psih in opicah. Kandesartan je povzročil zmanjšanje vrednosti parametrov rdečih krvnih celic (število eritrocitov, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan je povzročil učinke na ledvice (kot so intersticijski nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli; povišane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina), ki so lahko posledica hipotenzivnega učinka, ki vodi v spremembe perfuzije ledvic. Poleg tega je kandesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic. Te spremembe so najverjetneje posledica

farmakološkega delovanja kandesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic povsem sodeč pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri ljudeh ni pomembna.

Fetotoksično delovanje so odkrili v pozni nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

V predkliničnih študijah pri normotenzivnih novorojenih in mladih podganah je kandesartan povzročil zmanjšanje telesne mase in mase srca. Kakor pri odraslih živalih ti učinki veljajo za posledico farmakološkega delovanja kandesartana. Pri najmanjšem odmerku 10 mg/kg je bila izpostavljenost kandesartanu od 12- do 78-kratna glede na ugotovljeno pri otrocih starosti od enega do največ 6 let, ki so prejeli cileksetilkandesartanat v odmerku 0,2 mg/kg, in od 7- do 54-kratna glede na ugotovljeno pri otrocih starosti od 6 do največ 17 let, ki so prejeli cileksetilkandesartanat v odmerku 16 mg. Ker v teh študijah niso opredelili ravni brez opaznega učinka, varnostna meja za učinke na maso srca in klinični pomen te ugotovitve nista znana.

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron ima ključno vlogo pri razvoju ledvic v maternici. Izkazalo se je, da zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron pripelje do nenormalnega razvoja ledvic pri zelo mladih miših. Dajanje zdravil, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko spremeni normalen razvoj ledvic. Zato otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo prejeti zdravila Amcandin (glejte poglavje 4.3).

Podatki, dobljeni v raziskavah mutagenosti *in vitro* in *in vivo*, kažejo, da kandesartan v razmerah klinične uporabe nima mutagenega ali klastogenega učinka.

O kancerogenosti ni bilo nobenih dokazov.

Amlodipin

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših, v katerih so živali dobivale odmerke, približno 50-krat večje od največjega priporočenega odmerka za ljudi na podlagi izračuna mg/kg, so pokazale zakasnitev poroda, podaljšano trajanje poroda in zmanjšan delež preživelih mladičev.

Zmanjšanje plodnosti

Pri podganah, ki so (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem) dobivale odmerke do 10 mg/kg/dan (8-kratni* največji priporočeni odmerek za ljudi, ki je 10 mg, izračunan na podlagi mg/m²), amlodipin ni imel učinkov na plodnost. V drugi študiji na podganah, pri kateri so podganje samce 30 dni zdravili z amlodipinijevim bezilatom v odmerkih, primerljivih z odmerki za ljudi na podlagi izračuna mg/kg, so odkrili znižane ravni folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšano gostoto sperme in zmanjšano število zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza

Pri podganah in miših, ki so s hrano dve leti dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih na dnevne odmerke 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso odkrili dokazov karcinogenega delovanja. Največji odmerek (ki je bil pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na podlagi izračuna mg/m² in pri podganah dvakrat* tolikšen) je bil blizu največjega odmerka, ki so ga miši še prenašale, kar pa ne velja za podgane.

Študije mutagenosti niso razkrile z zdravilom povezanih učinkov na ravni genov ali kromosomov.

* na podlagi bolnika s telesno maso 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

kalcijev karmelozat

makrogol 8000

hidroksiopropilceluloza

magnezijev stearat

Ovojnica kapsule (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

kinolinsko rumeno (vsebuje natrij) (E 104)

rumeni železov oksid (E 172)

titanov dioksid (E 171)

želatina

Ovojnica kapsule (16 mg/5 mg):

kinolinsko rumeno (vsebuje natrij) (E 104)

titanov dioksid (E 171)

želatina

Ovojnica kapsule (16 mg/10 mg):

titanov dioksid (E 171)

želatina

Črno tiskarsko črnilo (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg):

šelak (E 904)

črni železov oksid (E 172)

propilenglikol

koncentrirana raztopina amoniaka

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v pretisnih omotih iz PA/aluminija/PVC/ aluminijaste folije v kartonski škatli.

Pakiranja vsebujejo po 28, 56 ali 98 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02250/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.10.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 6. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 6. 2021