

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Camlocor 8 mg/5 mg tablete
Camlocor 16 mg/5 mg tablete
Camlocor 16 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Camlocor 8 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Camlocor 16 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Camlocor 16 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 10 mg amlodipina (v obliki besilata).

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	8 mg/5 mg	16 mg/5 mg	16 mg/10 mg
laktoza	84,90 mg	76,89 mg	77,30 mg
natrij	0,32 mg	0,44 mg	0,32 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Zdravilo Camlocor 8 mg/5 mg tablete: okrogle, obojestransko izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je blede rumena z morebitnimi svetlejšimi pikami in z vtisnjeno oznako 8-5, druga stran tablete pa je bela do skoraj bela, premera 8 mm in debeline 3,7 mm–4,7 mm.

Zdravilo Camlocor 16 mg/5 mg tablete: okrogle, rahlo obojestransko izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je svetlo rožnata z morebitnimi svetlejšimi in temnejšimi pikami in z vtisnjeno oznako 16-5, druga stran tablete pa je bela do skoraj bela, premera 9 mm in debeline 4,0 mm–5,0 mm.

Zdravilo Camlocor 16 mg/10 mg tablete: okrogle, obojestransko izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je blede rožnata z morebitnimi svetlejšimi in temnejšimi pikami in z vtisnjeno oznako 16-10, druga stran tablete pa je bela do skoraj bela, premera 8 mm in debeline 3,7 mm–4,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Camlocor 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.

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerki zdravila Camlocor je ena tableta dnevno.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Camlocor, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Camlocor mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno, pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zelo hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min) ni veliko izkušenj z uporabo kandesartana (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka.

Amlodipin in cileksetilkandesartanat se ne odstranita z dializo.

Okvara jeter

Zdravilo Camlocor je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočil za odmerjanje ni, zato je treba zdravilo Camlocor uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Camlocor pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Camlocor se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

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);
- huda okvara jeter in/ali holestaza;
- otroci, mlajši od 1 leta (glejte poglavje 5.3);
- huda hipotenzija;
- šok (tudi kardiogeni šok);
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza);
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba zdravila Camlocor in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 2 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kandesartan

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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 zato ni priporočljiva (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.

Okvara ledvic

Kakor pri drugih zdravilih, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri dovzetnih bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Camlocor 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 končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min) ni veliko izkušenj z uporabo zdravila. Pri teh bolnikih je treba odmerke cileksetilkandesartanata titrirati previdno ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

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

Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Tveganje neželenih učinkov, zlasti hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če se cileksetilkandesartanata uporablja v kombinaciji z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.8). Tudi trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista mineralokortikoidnih receptorjev in cileksetilkandesartanata ni priporočljiva. 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.

Hemodializa

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

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.

Presaditev ledvice

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

Hipotenzija

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko med zdravljenjem s cileksetilkandesartanatom pojavi hipotenzija. Pojav hipotenzije je možen tudi pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, na primer tistih, ki dobivajo velike odmerke diuretikov. Pri uvedbi zdravljenja je potrebna previdnost, treba pa je tudi poskusiti odpraviti hipovolemijo.

Pri otrocih z možnim zmanjšanim intravaskularnim volumnom (npr. bolniki, zdravljeni z diuretiki, zlasti takšni z okvarjenim delovanjem ledvic) je treba zdravljenje s kandesartanom uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom in razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.2).

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.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kakor pri drugih vazodilatatorjih je pri bolnikih s hemodinamično pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki učinkujejo tako, da zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Uporaba cileksetilkandesartanata pri tej populaciji zato ni priporočljiva.

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba cileksetilkandesartanata z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. s heparinom), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Po potrebi je treba spremljati koncentracijo kalija.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki jemljejo cileksetilkandesartanat, se lahko pojavi hiperkaliemija, zato je priporočljivo periodično spremljanje serumske koncentracije kalija. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem (npr. spironolaktona), in kandesartana ni priporočljiva in pride v poštev šele po natančni oceni možnih koristi in tveganj.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno odpoved ledvic. Kakor pri vseh antihipertenzivih učinkovinah lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap. Antihipertenzivni učinek kandesartana lahko povečajo druga zdravila, ki znižujejo krvni tlak, bodisi da so predpisana za zniževanje krvnega tlaka ali za druge indikacije.

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).

Amlodipin

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

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 4 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (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 srčnim popuščanjem, saj lahko povečajo tveganje za prihodnje srčno-žilne dogodke in smrtnost.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočil za odmerjanje ni. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je lahko potrebno počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro 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.

Zdravilo Camlocor vsebuje laktozo in natrij

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s kandesartanom

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

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

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.

Sočasno jemanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (selektivnih zaviralcev COX-2, acetilsalicilne kisline (> 3 g/dan) in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Tako kot pri zaviralcih ACE lahko sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic, lahko pa tudi poveča koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno predvsem pri

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

starejših bolnikov. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno med njim pa je treba razmisliti tudi o spremljanju delovanja ledvic.

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, azolni 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:

Klaritromicin je zaviralec 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, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasn. 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 ramapicina (mTOR):

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

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Camlocor v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, ker ni na voljo podatkov ter varnostni profil za kombinacijo amlodipina in kandesartana ni dokazan. Uporaba zdravila Camlocor v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kandesartan

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (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, oligohidramniji, 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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 7 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le, če ni druge varnejše izbire in če bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Uporaba zdravila Camlocor med dojenjem ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

O uporabi kandesartana med dojenjem ni podatkov.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Plodnost

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glazah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji pri podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

Kandesartan

Kandesartan ni imel neželenih učinkov na plodnost pri podganih samcih in samicah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Camlocor ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Camlocor, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je priporočljiva 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 Camlocor, tudi če jih v kliničnih preskušanjih ali obdobju trženja zdravila niso opazili.

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Kandesartan

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 z bolniki, ki imajo hipertenzijo, 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.

Amlodipin

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 8 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med zdravljenjem samo z amlodipinom ali samo s kandesartanom; razvrščeni so glede na organski sistem po MedDRA in po naslednjih kategorijah pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	kandesartan
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba dihal	-	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitopenija, trombocitopenija	zelo redki	-
	levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	zelo redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija, hiponatriemija	-	zelo redki
	hiperglikemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	depresija, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), nespečnost	občasni	-
	zmedenost	redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti
	vrtočlavica	-	pogosti
	zaspanost	pogosti	-
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	tremor, disgevzija, sinkopa, hipestezija, parestezija	občasni	-
	hipertonija, periferna nevropatija	zelo redki	-
	ekstrapiramidna motnja	neznana pogostnost	
Očesne bolezni	motnja vida (vključno z diplopijo)	pogosti	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	-
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	miokardni infarkt	zelo redki	-
Žilne bolezni	rdečica	pogosti	
	hipotenzija	občasni	pogosti
	vasculitis	zelo redki	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	-
	rinitis	občasni	-
	kašelj	občasni	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, dispepsija, spremenjen vzorec odvajanja blata (vključno z zaprtostjo)	pogosti	-
	navzea	pogosti	zelo redki
	bruhanje, suha usta	občasni	-
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	diareja	pogosti	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter ali hepatitis	-	zelo redki
	hepatitis, zlatenica	zelo redki	-
	zvišanje ravni jetrnih encimov	zelo redki*	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje, koprivnica	občasni	zelo redki
	alopecija, purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, eksantem	občasni	-
	multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost	zelo redki	-
	angioedem	zelo redki	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	neznana pogostnost	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oteklost gležnjev, mišični krči	pogosti	-
	mialgija, artralgijska bolečina v hrbtu	občasni	zelo redki
Bolezni sečil	okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri dozetnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	motnja uriniranja, nokturija, pogostejše uriniranje	občasni	-
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca, ginekomastija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	zelo pogosti	-
	utrujenost, astenija	pogosti	-
	slabo počutje, bolečina v prsnem košu, bolečina	občasni	-
Preiskave	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	občasni	-

*o tem so najpogostejše poročali v povezavi s holestazo

Kandesartan

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Laboratorijske preiskave

Na splošno cileksetilkandesartanat ni imel klinično pomembnega vpliva na rutinske laboratorijske vrednosti. Kakor pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opazili majhno znižanje koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki dobivajo cileksetilkandesartanat, rutinsko spremljanje laboratorijskih spremenljivk običajno ni potrebno. Vendar pa je pri bolnikih z okvaro ledvic priporočljivo občasno spremljanje koncentracij kalija in kreatinina v serumu.

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

Simptomi

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.

Pri ljudeh so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem omejene. 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.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Pri klinično pomembni hipotenziji zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Camlocor 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.

Ni verjetno, da bi kandesartan in amlodipin odstranili z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 11 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARB) in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB07.

Kandesartan

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 kandesartan. 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, v 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. Nič ne kaže na to, da bi prišlo do resne ali izrazite hipotenzije po prvem odmerku ali do povratnega učinka po prenehanju zdravljenja.

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 znašalo 13,1/10,5 mmHg pri 32 mg cileksetilkandesartanata enkrat dnevno in 10,0/8,7 mmHg pri 100 mg kalijevega losartanata enkrat dnevno (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

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 cileksetilkandesartanatom 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 srčno-žilnih 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 srčno-žilnih 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 dogodkov, preračunano na 1000 bolnikovih let, v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bilo 30,0 dogodkov, 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 NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) so proučevali uporabo kombinacije zaviralca ACE z zaviralcem receptorjev angiotenzina II.

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možgansko-žilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih 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 srčno-žilnih 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 antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralci ACE in antagonisti 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 možganska kap sta bili številčno pogostejši v skupini, ki je prejela aliskiren, kot v skupini s placebo. 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 je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kalcijevih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pectoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Kandesartan

Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanat pretvori v učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost cileksetila po dajanju peroralne raztopine cileksetilkandesartanata je približno 40 %. Relativna biološka uporabnost tablet v primerjavi s peroralno raztopino je približno 34-odstotna, pri čemer je variabilnost zelo majhna. Absolutna biološka uporabnost tablet je tako ocenjena na 14 %. Povprečna najvišja serumska koncentracija (C_{max}) je dosežena v 3 do 4 urah po zaužitju tablete. 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.

Amlodipin

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 zdravila 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 in izločanje

Kandesartan

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,

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 v obliki kandesartana in 7 % v obliki neaktivnega presnovka. Z blatom se izloči približno 56 % odmerka v obliki kandesartana in 10 % v obliki neaktivnega presnovka.

Amlodipin

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.

Starejši bolniki

Kandesartan

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 pogostnost pojavljanja neželenih učinkov po dajanju določenega odmerka cileksetilkandesartanata pri mlajših in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

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 razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za proučevano starostno skupino bolnikov.

Okvara ledvic

Kandesartan

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 približno 50 %, vrednost AUC pa za približno 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.

Amlodipin

Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic, zato je priporočljivo običajno odmerjanje. Amlodipin se ne odstrani z dializo.

Okvara jeter

Kandesartan

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). Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Amlodipin

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 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 15 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 jukstaglomerulnih celic povsem sodeč pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri ljudeh ni pomembna.

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

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

Študije vpliva na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost.

V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza, vrsta 102
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

PI_Text073350_1	20.05.2024 - Updated: 20.05.2024	Page 16 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza, vrsta EF
makrogol 8000
kalcijev karmelozat
rumeni železov oksid, (E172) – za 8 mg/5 mg in 16 mg/10 mg tablete
rdeči železov oksid (E172) – za 16 mg/5 mg in 16 mg/10 mg tablete

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.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranj (pretisni omot OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 tablet, v škatli.

Velikost pakiranj (perforirani pretisni omot za enkratni odmerek OPA/Al/PVC//Al): 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 in 100 x 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/18/02440/001-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 4. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. 5. 2024

1.3.1	Candesartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 5. 2024