

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Kandoset 8 mg/5 mg tablety  
Kandoset 16 mg/5 mg tablety  
Kandoset 16 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Kandoset 8 mg/5 mg tablety*

Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu-cilexetilu a 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

*Kandoset 16 mg/5 mg tablety*

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu-cilexetilu a 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

*Kandoset 16 mg/10 mg tablety*

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu-cilexetilu a 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Kandoset 8 mg/5 mg tablety sú okrúhle dvojvrstvé tablety. Jedna strana tablety je bledožltá s možnými fľakmi a s vyrazenou značkou 8-5, na druhej strane je tableta biela až takmer biela, s priemerom 8 mm a hrúbkou 3,7 mm – 4,7 mm.

Kandoset 16 mg/5 mg tablety sú okrúhle mierne dvojvypuklé dvojvrstvé tablety. Jedna strana tablety je bledoružová s možnými bledšími a tmavšími bodkami a s vyrazenou značkou 16-5, na druhej strane je tableta biela až takmer biela, s priemerom 9 mm a hrúbkou 4,0 mm – 5,0 mm.

Kandoset 16 mg/10 mg tablety sú okrúhle dvojvypuklé dvojvrstvé tablety. Jedna strana tablety je bledoružová s možnými bledšími a tmavšími bodkami a s vyrazenou značkou 16-10, na druhej strane je tableta biela až takmer biela, s priemerom 8 mm a hrúbkou 3,7 mm – 4,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kandoset je indikovaný ako substitučná liečba dospelým pacientom s esenciálnou hypertenziou, ktorých krvný tlak je už dostatočne kontrolovaný kandesartanom a amlodipínom podávaným súbežne v rovnakých dávkach, aké sú v kombinácii.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Kandosetu je jedna tableta denne.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Kandoset musia byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek kombinácie užívaných v rovnakom čase. Dávka Kandosetu má byť nastavená podľa dávky jednotlivých liečiv kombinácie v čase zmeny.

#### *Starší ľudia*

Úprava dávky u starších pacientov nie je potrebná, ale pri zvyšovaní dávky je potrebné postupovať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Existujú len obmedzené skúsenosti s kandesartanom u pacientov s veľmi závažným alebo konečným štádiom poruchy funkcie obličiek ( $Cl_{\text{kreatinín}} < 15 \text{ ml/min}$ ) (pozri časť 4.4).

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Amlodipín a kandesartan-cilexetil nie sú dialyzovateľné.

#### *Porucha funkcie pečene*

Kandoset je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene neboli stanovené odporúčania pre dávkovanie, preto sa Kandoset musí podávať s opatrnosťou.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Kandosetu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kandoset sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Deti mladšie ako 1 rok (pozri časť 5.3).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

Súbežné užívanie Kandosetu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1)

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Kandesartan

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia systému RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Porucha funkcie obličiek

Rovnako ako pri iných liečivách inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, možno u citlivých pacientov liečených Kandesartanom predpokladať zmeny funkcie obličiek.

Ak sa kandesartan používa u hypertenzných pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére. Skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou alebo v terminálnom štádiu poruchy funkcie obličiek ( $Cl_{\text{kreatinínu}} < 15$  ml/min) sú obmedzené. U týchto pacientov sa kandesartan-cilexetil má opatrne titrovať za dôkladného monitorovania krvného tlaku.

Hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca má zahŕňať pravidelné hodnotenie funkcie obličiek, a to najmä u starších pacientov nad 75 rokov a pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri titrácii dávky kandesartanu-cilexetilu sa odporúča monitorovanie hladín kreatinínu a draslíka v sére. Klinické skúšania pri zlyhávaní srdca nezahŕňali pacientov s hodnotou kreatinínu v sére  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ( $> 3$  mg/dl).

#### Súbežná liečba inhibítorom ACE pri zlyhávaní srdca

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití kandesartanu-cilexetilu v kombinácii s inhibítorom ACE.

Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu mineralokortikoidných receptorov a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú používať pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Hemodialýza

Počas dialýzy môže byť krvný tlak zvlášť citlivý na blokádu receptorov AT1 v dôsledku zníženého objemu plazmy a aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón. Titrácia kandesartanu-cilexetilu preto musí u hemodialyzovaných pacientov prebiehať opatrne za dôkladného monitorovania krvného tlaku.

#### Stenóza renálnej artérie

Lieky účinkujúce na systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), môžu zvýšiť hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinín u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky.

#### Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania kandesartanu-cilexetilu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

#### Hypotenzia

Hypotenzia sa môže vyskytnúť počas liečby kandesartanom-cilexetilom u pacientov so zlyhávaním srdca. Môže sa vyskytnúť aj u hypertonikov s depléciou intravaskulárneho objemu, ako sú pacienti užívajúci vysoké dávky diuretík. Pri začínaní liečby a pri úprave hypovolémie je potrebné postupovať opatrne.

U detí s možnou depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u pacientov liečených diuretikami, a najmä s poruchou funkcie obličiek) sa má liečba kandesartanom začať pod prísny lekársky dohľad a má sa zvážiť nižšia počiatočná dávka (pozri časť 4.2).

### Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených antagonistami angiotenzínu II môže počas anestézie a chirurgického zákroku dôjsť k hypotenzii v dôsledku blokády systému renín-angiotenzín. Hypotenzia môže byť veľmi zriedkavo natoľko závažná, že si môže vyžadovať podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Rovnako ako pri ostatných vazodilatanciách je u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou indikovaná osobitná starostlivosť.

### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace cez inhibíciu systému renín-angiotenzín-aldosterón. Používanie kandesartanu-cilexetilu sa preto v tejto populácii neodporúča.

### Hyperkaliémia

Súbežné užívanie kandesartanu-cilexetilu s draslík šetriacimi diuretikami, doplnkami draslíka, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (napr. heparín), môže viesť u pacientov s hypertenziou k zvýšeniu draslíka v sére. Monitorovanie draslíka sa má vykonať podľa potreby.

U pacientov so zlyhávaním srdca liečených kandesartanom-cilexetilom môže vzniknúť hyperkaliémia. Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka. Kombinácia inhibítora ACE, draslík šetriaceho diuretika (napr. spironolaktónu) a kandesartanu-cilexetilu sa neodporúča a má sa zvážiť len po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

### Všeobecné

U pacientov, ktorých cievy tonus a funkcia obličiek závisia prevažne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba inými liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spájala s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo akútnym zlyhaním obličiek. Možnosť podobných účinkov nemožno vylúčiť pri AIIRA. Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerný pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu. Antihypertenzný účinok kandesartanu môže byť zosilnený inými liekmi znižujúcimi krvný tlak, či už sú predpísané ako antihypertenzíva alebo na iné indikácie.

### Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začínať liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie v liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Amlodipín

Účinnosť a bezpečnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

### Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatnosťou. V dlhodobom, placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (triedy NYHA III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikových kanálov vrátane amlodipínu sa musia užívať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Liečba amlodipínom sa má preto začať na spodnej hranici

dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatrnosť pri začatí liečby aj pri zvyšovaní dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

#### Starší pacienti

U starších ľudí sa má dávka zvyšovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Amlodipín sa môže použiť u týchto pacientov v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Kandoset obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie súvisiace s kandesartanom

Zlúčeniny, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách, zahŕňajú hydrochlórtiazid, warfarín, digoxín, perorálnu antikoncepciu (t. j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipín a enalapril. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s týmito liekmi.

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov (napr. heparín) môže zvyšovať hladinu draslíka. Hladiny draslíka sa majú monitorovať podľa potreby (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácie lítia v sére a toxicita. Podobný účinok môže nastať aj pri AIIRA. Použitie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôsledne monitorovať hladiny lítia v sére.

Ak sa AIIRA podávajú súčasne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) (t. j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Podobne ako pri inhibítoroch ACE môže súbežné užívanie AIIRA a NSAID viesť k vyššiemu riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, a to najmä u pacientov s už existujúcou slabou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zväžiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva pôsobiaceho na RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Interakcie súvisiace s amlodipínom

##### Účinky iných liekov na amlodipín

##### *Inhibitory CYP3A4*

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo vedie k zvýšeniu rizika hypotenzie. Klinický prejav týchto

zmien vo farmakokinetike môže byť výraznejší u starších ľudí. Z tohto dôvodu môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

#### *Klaritromycín*

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné sledovanie pacientov.

#### *Induktory CYP3A4*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže plazmatická koncentrácia amlodipínu meniť. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávky počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože biologická dostupnosť môže byť u niektorých pacientov zvýšená, čo má za následok zosilnený účinok na zníženie krvného tlaku.

#### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa pozorovali letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa zabránilo súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín, pacientom náchylným na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

#### Účinky amlodipínu na iné lieky

Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s hypotenznými účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

#### *Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne známy. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom vyžaduje sledovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to vhodné, úpravu dávok takrolimu.

#### *Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)*

Inhibitory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

#### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo v iných populáciách okrem pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovali variabilné zvýšenia minimálnych koncentrácií cyklosporínu (v priemere 0 % – 40 %). U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zväziť monitorovanie hladín cyklosporínu a v prípade potreby znížiť dávku cyklosporínu.

#### *Simvastatín*

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k zvýšeniu expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu ani warfarínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Kandoset sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje a bezpečnostný profil nebol stanovený pre amlodipín ani kandesartan a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Kandesartan*

Užívanie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).  
Užívanie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s AIIRA, podobné riziká môžu existovať aj pre túto skupinu liekov. Ak sa pokračovanie v liečbe AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Amlodipín*

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak nie je k dispozícii bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

### Dojčenie

Kandoset sa neodporúča a počas dojčenia sa uprednostňujú alternatívne druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom užívania kandesartanu počas dojčenia.

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel materskej dávky, ktorú dostane dieťa, sa odhaduje s interkvartilným rozmedzím 3 – 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

### Fertilita

#### *Amlodipín*

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermií. Klinické údaje týkajúce sa potenciálneho účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na plodnosť samcov (pozri časť 5.3).

#### *Kandesartan*

Kandesartan nemal nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc potkanov.

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kandoset môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci Kandoset majú závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nauzeu, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Fixná kombinácia

Neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Nežiaduci účinok pozorovaný pri jednotlivých liečivách je opísaný nižšie.

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednotlivých zložkách (kandesartane alebo amlodipíne) môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami aj v prípade Kandosetu, a to aj vtedy, ak neboli pozorované v klinických skúšaní alebo po uvedení lieku na trh.

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

###### *Kandesartan*

Nežiaduce reakcie boli v kontrolovaných klinických skúšaní mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich udalostí neprekročil súvislosť s dávkou ani vekom. Prerušenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bolo podobné v prípade kandesartanu-cilexetilu (3,1 %) a placebo (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií u pacientov s hypertenziou boli nežiaduce reakcie pri kandesartane-cilexetile definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartanom-cilexetilom najmenej o 1 % viac, než je výskyt pozorovaný pri placebe. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli podľa tejto definície závrat/vertigo, bolesť hlavy a respiračná infekcia.

###### *Amlodipín*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, návaly tepla, bolesť brucha, nauzea, opuch členku, edém a únava.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby amlodipínom alebo kandesartanom podávaným samostatne a sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa nasledujúcich frekvencií výskytu:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia	
		amlodipín	kandesartan
<b>Infekcie a nákazy</b>	respiračná infekcia	-	časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	leukocytopenia, trombocytopenia	veľmi zriedkavé	-
	leukopenia, neutropenia, agranulocytóza	-	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	alergické reakcie	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hyperkaliémia, hyponatriémia	-	veľmi zriedkavé
	hyperglykémia	veľmi zriedkavé	-
<b>Psychické poruchy</b>	depresia, zmeny nálad (vrátane úzkosti), nespavosť	menej časté	-
	zmätenosť	zriedkavé	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	časté	časté
	vertigo	-	časté
	somnolencia	časté	-



	bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	časté	časté
	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia	menej časté	-
	hypertónia, periférna neuropatia	veľmi zriedkavé	-
	extrapyramídová porucha	neznáme	
<b>Poruchy oka</b>	poruchy videnia (vrátane diplopie)	časté	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinitus	menej časté	-
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	časté	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárna tachykardia a atriálna fibrilácia)	menej časté	
	infarkt myokardu	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy ciev</b>	sčervenanie	časté	
	hypotenzia	menej časté	časté
	vaskulitída	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dyspnoe	časté	-
	rinitída	menej časté	-
	kašeľ	menej časté	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha, dyspepsia, zmenená činnosť čriev (vrátane zápchy)	časté	-
	nauzea	časté	veľmi zriedkavé
	vracanie, sucho v ústach	menej časté	-
	pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien	veľmi zriedkavé	-
	hnačka	časté	neznáme
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída	-	veľmi zriedkavé
	hepatitída, žltáčka	veľmi zriedkavé	-
	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	veľmi zriedkavé *	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka, pruritus, urtikária	menej časté	veľmi zriedkavé
	alopécia, purpura, zmena farby kože hyperhidróza, exantém	menej časté	-
	multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita	veľmi zriedkavé	-
	angioedém	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	neznáme	-
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	opuch členku, svalové kŕče	časté	-
	myalgia, artralgia, bolesť chrbta	menej časté	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	porucha funkcie obličiek vrátane zlyhania obličiek u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	poruchy močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia	menej časté	-
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	impotencia, gynekomastia	menej časté	-
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	edém	veľmi časté	-
	únava, slabosť	časté	-
	malátnosť, bolesť na hrudi, bolesť	menej časté	-
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti	menej časté	-

\*väčšinou spojené s cholestázou

### Kandesartan

#### *Laboratórne nálezy*

Vo všeobecnosti nemal kandesartan-cilexetil klinicky významný vplyv na bežné laboratórne parametre. Podobne ako pri iných inhibítoroch systému renín-angiotenzín-aldosterón boli pozorované malé poklesy hemoglobínu. Zvyčajne nie je potrebné rutinné monitorovanie laboratórnych parametrov u pacientov užívajúcich kandesartan-cilexetil. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky*

Z farmakologického hľadiska je hlavným prejavom predávkovania kandesartanom pravdepodobne symptomatická hypotenzia a závrat. V ojedinelých hláseniach predávkovania u dospelých (až do 672 mg kandesartanu-cilexetilu) prebehlo zotavenie pacienta bez komplikácií.

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí sú obmedzené. Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

### *Liečba*

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania Kandosetom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyvýšenie polohy končatín a sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a výdaja moču. Vazokonstrikčné liečivo môže pomôcť pri obnove cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť užitočné pri zvrátení účinkov blokády vápnikových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Nie je pravdepodobné, že sa kandesartan a amlodipín dajú odstrániť hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; kód ATC: C09DB07.

### Kandesartan

Angiotenzín II je hlavný vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie, zlyhávania srdca a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má účasť aj na patogenéze hypertrofiie a poškodenia cieľových orgánov. Hlavné fyziologické účinky angiotenzínu II, ako sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia bunkového rastu, sú sprostredkované receptormi typu 1 (AT1).

Kandesartan-cilexetil je prekursorom vhodným na perorálne použitie. Hydrolýzou esteru počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa rýchlo konvertuje na liečivo kandesartan. Kandesartan je AIIIRA, selektívny pre receptory AT1, na ktoré sa pevne viaže a pomaly sa z nich uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu. Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Neúčinkuje na ACE, ani nepotencuje bradykinín alebo substanciu P. V kontrolovaných klinických skúškaniach porovnávajúcich kandesartan s inhibítormi ACE bol výskyt kašľa nižší u pacientov liečených kandesartanom-cilexetilom. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) má za následok od dávky závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, hladín angiotenzínu I a angiotenzínu II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

### *Hypertenzia*

Pri hypertenzii kandesartan spôsobuje od dávky závislé dlhodobé zníženie arteriálneho krvného tlaku. Antihypertenzný účinok je vyvolaný poklesom systémovej periférnej rezistencie, a to bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Nie sú náznaky závažnej alebo nadmernej hypotenzie po prvej dávke alebo *rebound* efektu po ukončení liečby.

Po podaní jednej dávky kandesartanu-cilexetilu má antihypertenzný účinok nástup zvyčajne do 2 hodín. Pri kontinuálnej liečbe sa väčšina hypotenzného účinku pri akejkoľvek dávke zvyčajne dosiahne do 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. Z meta-analýzy vyplýva, že priemerný dodatočný účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg raz denne bol malý. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu možno u niektorých pacientov očakávať vyšší ako priemerný účinok. Kandesartan-cilexetil užívaný raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie krvného tlaku počas 24 hodín s malým rozdielom medzi maximálnymi hodnotami a hodnotami krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu. Antihypertenzný účinok a znášanlivosť kandesartanu a losartanu boli porovnávané v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s celkovým počtom 1 268 pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou. Pokles krvného tlaku pri kandesartane-cilexetile v dávke 32 mg jedenkrát denne (systolického/diastolického) na konci dávkovacieho intervalu bol 13,1/10,5 mmHg a pri draselnej soli losartanu 100 mg jedenkrát denne bol 10,0/8,7 mmHg (rozdiel v zníženiach krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Ak sa kandesartan-cilexetil užíva spolu s hydrochlórtiazidom, pokles krvného tlaku je aditívny. Nárast antihypertenzného účinku vidno aj pri kombinácii kandesartanu-cilexetilu s amlodipínom alebo felodipínom.

Lieky inhibujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón majú slabší antihypertenzný účinok u černochovo (zvyčajne populácia s nízkou hladinou renínu) ako u nečernošských pacientov. To platí aj pre kandesartan. V otvorenom klinickom skúšaní u 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom významne menšie u černochovo než u nečernošských pacientov (14,4/10,3 mmHg verus 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a nemá žiadny vplyv na rýchlosť glomerulárnej filtrácie alebo ju zvyšuje, pričom rezistencia obličkových ciev a filtračná frakcia sú znížené. V 3-mesačnej klinickej štúdií sa u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu a mikroalbuminúriou antihypertenznou liečbou kandesartanom-cilexetilom znížilo vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín: priemerne 30 %, 95 % IS 15 – 42 %). V súčasnosti nie sú údaje o účinku kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinky kandesartanu-cilexetilu v dávke 8 – 16 mg (priemerná dávka 12 mg) jedenkrát denne na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu boli hodnotené v randomizovanom klinickom skúšaní, ktoré zahŕňalo 4 937 starších pacientov (vo veku 70 – 89 rokov, 21 % vo veku nad 80 rokov) s miernou až stredne závažnou hypertenziou sledovanou v priemere 3,7 roka (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti dostávali kandesartan-cilexetil alebo placebo s inou antihypertenznou liečbou pridanou podľa potreby.

Krvný tlak sa znížil zo 166/90 na 145/80 mmHg v skupine s kandesartanom a zo 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolnej skupine. Z hľadiska primárneho cieľového parametra nebol žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažných kardiovaskulárnych udalostí (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna apoplexia

a nefatálny infarkt myokardu). V skupine s kandesartanom bolo 26,7 udalostí na 1 000 pacientorokov oproti 30,0 príhodám na 1 000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % IS 0,75 – 1,06,  $p = 0,19$ ).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšania ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bola predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo antagonistu vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do srdcového svalu a hladkého svalstva ciev.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu, nie je úplne objasnený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi mechanizmami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému srdce pracuje. Keďže frekvencia srdca zostáva nezmenená, zmiernením záťaže srdca sa znižuje spotreba energie v myokarde a potreba kyslíka.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje zásobovanie myokardu kyslíkom u pacientov so spazmom koronárnych tepien (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou dochádza po podaní jednej dennej dávky ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe aj v stoj, ktoré pretrváva 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku sa podávanie amlodipínu nevyznačuje akútnou hypotenziou.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami ani zmenami v plazmatických lipidoch a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Absorpcia a distribúcia

### *Kandesartan*

Kandesartan-cilexetil sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartanu-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť kapsulovej formy v porovnaní s perorálnym roztokom je približne 34 % s veľmi malou variabilitou. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť kapsuly je teda 14 %. Priemerné maximálne sérové koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu o 3 – 4 hodiny po užití kapsuly. Koncentrácie kandesartanu v sére sa zvyšujú priamo úmerne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom dávkovacom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely súvisiace s pohlavím. Jedlo nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod časovou krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu (AUC).

Kandesartan sa silno viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %). Zdanlivý distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

### *Amlodipín*

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi koncentraciami v krvi 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje v rozmedzí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že približne 97,5 % amlodipínu v obehú sa viaže na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

## Biotransformácia a eliminácia

### *Kandesartan*

Kandesartan sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom a žľou a iba v malej miere sa eliminuje pečeňovým metabolizmom (CYP2C9). Z dostupných interakčných štúdií nevyplýva žiadny účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* sa neočakáva žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota klírensu v obličkách je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní  $^{14}C$  značeného kandesartanu-cilexetilu sa približne 26 % dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako neaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa nachádza v stolici ako kandesartan a 10 % ako neaktívny metabolit.

### *Amlodipín*

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 30 – 50 hodín a zodpovedá dávkovaniu jedenkrát denne. Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity a 10 % pôvodného liečiva a 60 % metabolitov sa vylúči močom.

## Starší ľudia

### *Kandesartan*

U starších ľudí (nad 65 rokov) boli hodnoty  $C_{max}$  kandesartanu zvýšené približne o 50 % a AUC kandesartanu približne o 80 % v porovnaní s mladšími osobami. Odpoveď krvného tlaku a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky kandesartanu-cilexetilu boli u mladých aj starších pacientov podobné (pozri tiež časť 4.2).

### *Amlodipín*

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších ľudí podobný. Klírens amlodipínu sa u starších pacientov obvykle znižuje s výsledným zväčšením AUC a predĺžením eliminačného polčasu. Podľa očakávaní došlo v skúmanej vekovej skupine pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca k nárastu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu.

### Porucha funkcie obličiek

#### *Kandesartan*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek sa pri opakovanom podávaní hodnota  $C_{max}$  kandesartanu zvýšila približne o 50 % a hodnota AUC kandesartanu sa zvýšila približne o 70 %, ale  $t_{1/2}$  zostal bez zmeny. Zmeny uvedených parametrov u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli približne 50 % pre  $C_{max}$  a 110 % pre AUC.

Terminálny  $t_{1/2}$  kandesartanu bol u pacientov so závažnou poruchou obličiek približne dvojnásobný. Hodnota AUC kandesartanu u pacientov liečených hemodialýzou bola podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### *Amlodipín*

Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

### Porucha funkcie pečene

#### *Kandesartan*

V dvoch štúdiách s pacientmi s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene došlo k nárastu priemernej hodnoty AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

#### *Amlodipín*

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 – 60 %.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Kandesartan

Pri klinicky relevantných dávkach sa nepreukázala abnormálna systémová toxicita ani toxicita pre cieľové orgány. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myší, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval pokles hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) boli vyvolané kandesartanom, čo by mohlo byť sekundárnym účinkom v dôsledku hypotenzie vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Okrem toho kandesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú považované za následok farmakologických účinkov kandesartanu. Zdá sa, že hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek nemá pri terapeutických dávkach u ľudí žiadny význam.

V pokročilých štádiách gravidity sa pozorovala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

Údaje z testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že kandesartan nemá mutagénnu ani klastogénnu aktivitu v podmienkach klinického použitia.

Karcinogenita nebola dokázaná.

### Amlodipín

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a pokles v prežívaní mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako sú maximálne odporúčané dávky u ľudí v prepočte na mg/kg.

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg prepočítanej na mg/m<sup>2</sup>) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením).

V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipínium-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí prepočítanou na mg/kg, sa zistil pokles hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermy a počtu zreých spermatíd a Sertolihho buniek.

U potkanov a myši liečených amlodipínom v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne\* vyššia, ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg v prepočte na mg/m<sup>2</sup>) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky liečiva na úrovni génov alebo chromozómov.

\* Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTIKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

celulóza, mikrokryštalická, typ 102  
kukuričný škrob, predželatinovaný  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
hydroxypropylcelulóza, typ EF  
makrogol 8000  
karmelóza, vápenatá soľ  
žltý oxid železitý (E172) – len 8 mg/5 mg a 16 mg/10 mg tablety  
červený oxid železitý (E172) – len 16 mg/5 mg a 16 mg/10 mg tablety

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Veľkosti balení (blister OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 a 100 tabliet v papierovej škatuľke.

Veľkosti balení (perforovaný blister s jednotlivými dávkami OPA/Alu/PVC//Alu): 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 a 100 x 1 tabliet v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Kandoset 8 mg/5 mg tablety: 58/0150/18-S  
Kandoset 16 mg/5 mg tablety: 58/0151/18-S  
Kandoset 16 mg/10 mg tablety: 58/0032/20-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:  
Kandoset 8 mg/5 mg tablety: 14. mája 2018  
Kandoset 16 mg/5 mg tablety: 14. mája 2018  
Kandoset 16 mg/10 mg tablety: 7. februára 2020  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).