

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CANDETENS 8 mg/5 mg capsule rigide
CANDETENS 8 mg/10 mg capsule rigide
CANDETENS 16 mg/5 mg capsule rigide
CANDETENS 16 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CANDETENS 8 mg/5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 6,935 mg di amlodipina besilato (corrispondenti a 5 mg di amlodipina).

CANDETENS 8 mg/10 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 13,87 mg di amlodipina besilato (corrispondenti a 10 mg di amlodipina).

CANDETENS 16 mg/5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 6,935 mg di amlodipina besilato (corrispondenti a 5 mg di amlodipina).

CANDETENS 16 mg/10 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 13,87 mg di amlodipina besilato (corrispondenti a 10 mg di amlodipina).

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna capsula da 16 mg/10 mg e da 16 mg/5 mg contiene 203.90 mg di lattosio monoidrato

Ciascuna capsula da 8 mg/10 mg contiene 211.90 mg di lattosio monoidrato

Ciascuna capsula da 8 mg/5 mg contiene 101.95 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

CANDETENS 8 mg/5 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura, numero 3, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo scuro, riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

CANDETENS 8 mg/10 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro nero CAN 8 sul corpo e AML 10 sul cappuccio. Le capsule sono riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

CANDETENS 16 mg/5 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo pallido. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro CAN 16 sul corpo e AML 5 sul cappuccio. Le capsule sono riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

CANDETENS 16 mg/10 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CANDETENS è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già controllata adeguatamente con candesartan e amlodipina somministrati in concomitanza agli stessi livelli di dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Terapia di sostituzione negli adulti

1 capsula al giorno. I pazienti devono assumere la dose corrispondente alla loro terapia precedente con candesartan e amlodipina somministrati come singoli componenti.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nessun aggiustamento iniziale della dose è necessario nei pazienti anziani. Prestare la massima cautela quando si aumenta la dose. Poche informazioni sono disponibili per i pazienti molto anziani.

Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4)

Nessun aggiustamento della dose è necessario nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. E' raccomandato il monitoraggio della creatinina e del potassio in caso di danno renale moderato.

L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale grave o allo stadio terminale (Clcr <15 ml/min) o in emodialisi è limitata (vedere paragrafo 4.4). Prestare la massima cautela.

I cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di danno renale, pertanto è raccomandata la dose normale. Candesartan cilexetil e amlodipina non sono dializzabili.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, CANDETENS deve essere somministrato con cautela. Non è stato stabilito un regime di dose per i pazienti con compromissione epatica. Pertanto, CANDETENS deve essere somministrato con cautela. E' controindicato in pazienti con alterata funzionalità grave e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di CANDETENS non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

CANDETENS deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Assumere CANDETENS con un liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati della diidropiridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Patologie ostruttive del tratto biliare e grave compromissione epatica
- Shock, incluso shock cardiogenico
- Grave ipotensione
- Ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto
- L'uso concomitante di CANDETENS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze legate a ciascun componente singolo, come elencate sotto, devono applicarsi anche all'associazione fissa di *CANDETENS*.

Avvertenze speciali

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con un antagonista del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'UC sono maggiori in pazienti con funzione epatica compromessa; per questi pazienti non sono stabilite raccomandazioni sui dosaggi. Pertanto, CANDETENS deve essere somministrato con cautela in questi pazienti. CANDETENS è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Stenosi dell'arteria renale

Prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA), possono aumentare l'azotemia e la creatinemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico. In questi pazienti c'è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale.

Danno renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con candesartan.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando candesartan è usato in pazienti ipertesi con danno renale. L'esperienza è limitata nei pazienti con danno renale molto grave o allo stadio terminale (Clcr <15 ml/min). In questi pazienti candesartan deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa.

La valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco deve includere accertamenti periodici della funzione renale, in particolare nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni e nei pazienti con alterata funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di candesartan, si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e potassio. Gli studi clinici nello scompenso cardiaco non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina > di 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Emodialisi

Durante la dialisi la pressione arteriosa può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT₁ come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, candesartan deve essere attentamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa nei pazienti in emodialisi.

Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa l'uso di candesartan in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipotensione

Durante il trattamento con candesartan può verificarsi ipotensione, specialmente dopo la prima dose, nei pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare come ad esempio quelli che assumono diuretici a dosi elevate, che sono sottoposti a regimi dietetici iposodici, che hanno avuto diarrea o vomito.

Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di candesartan. Se si verifica ipotensione con CANDETENS, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, somministrare liquidi per via endovenosa fino alla stabilizzazione della pressione arteriosa.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

In pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri prodotti medicinali che agiscono su questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva

diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia ischemica cerebrovascolare può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus.

Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente a prodotti medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di candesartan non è raccomandato.

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda speciale cautela in pazienti con stenosi aortica e mitralica emodinamicamente rilevante, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Angina pectoris instabile e infarto miocardico acuto

Non sono disponibili dati per supportare l'uso di CANDETENS nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto miocardico.

Crisi ipertensiva

La sicurezza ed efficacia di amlodipina nella crisi ipertensiva non è stata stabilita.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca di grado NYHA III e IV di eziologia non ischemica, amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare nonostante non vi fosse differenza significativa nell'incidenza del peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e alterata funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta), può aumentare quando CANDETENS è somministrato in combinazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di CANDETENS con prodotti medicinali che possono influenzare il sistema renina-angiotensina-aldosterone, può causare iperpotassiemia. L'iperpotassiemia può essere fatale negli anziani, nei pazienti con insufficienza renale, in pazienti diabetici, in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali associati ad aumenti del potassio e/o in pazienti con eventi intercorrenti.

La combinazione di CANDETENS con prodotti medicinali che possono influenzare sistema renina-angiotensina-aldosterone, devono essere attentamente valutati i potenziali benefici e rischi.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia sono:

- diabete mellito;
- danno renale;
- età (>70 anni);
- uso concomitante con uno o più prodotti medicinali che possono influenzare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio;
- sostituti del sale contenenti potassio;
- diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, antiinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi inibitori selettivi della COX-2,) eparina, immunosoppressori (ciclosporine o tacrolimus) e cotrimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo;
- eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale (malattie infettive), lisi cellulare (ischemia acuta di un arto, rhabdmiolisi, trauma esteso). In questi pazienti il potassio sierico deve essere monitorato regolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Anestesia ed interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, in pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II può verificarsi ipotensione dovuta al blocco del sistema renina-angiotensina. Molto raramente, l'ipotensione può essere così grave da giustificare l'impiego di liquidi per via endovenosa e/o sostanze vasopressorie.

Precauzioni per l'uso

Eccipienti:

CANDETENS contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche tra i due componenti di questa associazione a dose fissa negli studi clinici.

Interazioni comuni all'associazione

Non sono stati effettuati studi sull'interazione dei farmaci.

Uso concomitante da prendere in considerazione

Altri medicinali antiipertensivi

Gli effetti di CANDETENS sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti antiipertensivi.

Medicinali con potenziale effetto ipotensivo

Sulla base delle loro proprietà farmacologiche, si può prevedere che medicinali quali baclofen, amifostina, neurolettici e antidepressivi possono potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antiipertensivi incluso CANDETENS, -Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'uso di alcool.

Corticosteroidi (via sistemica)

Riduzione dell'effetto antiipertensivo.

Interazioni legate al candesartan

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica clinica includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti con altri prodotti medicinali.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali (es. eparina) può aumentare la potassiemia. Se appropriato, può essere preso in considerazione il monitoraggio della potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. Un effetto simile può verificarsi con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan con il litio. Se l'associazione si dimostra necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Quando gli AIIRA vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ad es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli altri ACE inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile danno renale acuto ed un aumento del potassio sierico, in particolare in pazienti con preesistente funzionalità renale scarsa. La combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e successivamente a intervalli regolari.

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Interazioni legate ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori di CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori di CYP3A4 potenti e moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

Induttori di CYP3A4

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antipertensivo di amlodipina.

Dantrolene

Negli animali sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperpotassiemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti antipertensivi.

Tacrolimus

Esiste il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di somministrazione concomitante con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è completamente chiaro. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a un paziente trattato con tacrolimus necessita di monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e di aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Ciclosporina

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, nei quali sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione di valle (media 0% - 40%) di ciclosporina. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina e ridurre la dose di ciclosporina se necessario.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Legate al candesartan

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non è stata conclusiva; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Mentre non esistono dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, esistono rischi simili per questa classe di farmaci. Le pazienti che intendono programmare una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, che possiedano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con AIIRA non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa.

E' noto che negli esseri umani, l'esposizione ad una terapia di AIIRA durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto AIIRA devono essere posti sotto attenta osservazione per l'ipotensione (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

Legate ad amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento

Legate al candesartan

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di candesartan durante l'allattamento, CANDETENS non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o neonati pretermine.

Legate ad amlodipina

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve tener conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

Legate ad amlodipina

In pazienti trattati con bloccanti dei canali calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di CANDETENS sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Quando si guida o si usano macchinari si deve tenere in considerazione la possibile occasionale insorgenza di capogiri o stanchezza.

Amlodipina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione a dose fissa

Non sono stati effettuati studi clinici. Gli effetti indesiderati osservati per i particolari principi attivi sono descritti di seguito.

Le reazioni avverse riportate con uno dei singoli componenti (candesartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche con CANDETENS, sebbene non sia stato osservato in prove cliniche o durante il periodo di post-marketing.

Candesartan

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli eventi avversi non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuto ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil (3,1%) e placebo (3,2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Sulla base di questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiro/vertigini, cefalea e infezioni respiratorie.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate da studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) molto raro ($<1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Molto raro	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

Esami di laboratorio

Come per altri inibitori del Sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina. Di solito non è necessario alcun monitoraggio routinario degli esami di laboratorio nei pazienti trattati con candesartan. Comunque, in pazienti con alterata funzionalità renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

Amlodipina

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono: sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e	Frequenza	Effetti indesiderati
--------------------------------------	------------------	-----------------------------

organi		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insomnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Aritmia (compresa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Vampate del calore
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni dell'alvo (inclusa diarrea e costipazione)
	Non comune	Vomito, secchezza della bocca
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, esantema, orticaria
	Molto raro	Angioedema, eritema, multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto	Comune	Gonfiore alle caviglie
	Non comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena, crampi

connettivo		muscolari
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema
	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Dolori al petto, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

*nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nei casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi

Legati a candesartan

I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio elevato si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito finale.

Legati ad amlodipina

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio dovrebbe essere ipotensione sintomatica e capogiro. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente avviene senza conseguenze.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Legato a candesartan

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione, per esempio, di soluzione salina isotonica. Prodotti medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti.

Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

Legato ad amlodipina

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazione per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

Dal momento che amlodipina è in gran parte legato alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II e bloccanti del canale del calcio, codice ATC: C09DB07.

CANDETENS è l'associazione di due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: candesartan cilexetil, un antagonista del recettore dell'angiotensina II e amlodipina, un bloccante del canale del calcio diidropiridinico.

L'associazione delle due sostanze ha un effetto antipertensivo aggiuntivo, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore ad uno dei singoli componenti individualmente.

Candesartan cilexetil

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, scompenso cardiaco e di altre malattie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell'ipertrofia e del danno d'organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell'angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell'equilibrio idrosalino e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. E' rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIIRA selettivo per i recettori AT₁, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività antagonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non c'è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione del sistema cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT₁) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Iperensione

Nell'ipertensione, candesartan causa una riduzione dose-dipendente della pressione arteriosa, di lunga durata. L'azione antipertensiva è dovuta alla diminuzione delle resistenze periferiche sistemiche, senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o esagerati effetti di ipotensione da prima dose o effetto "rebound" dopo la sospensione del trattamento.

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo si manifesta entro 2 ore. A seguito di trattamento continuo la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine.

Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto addizionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media.

Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione del valore di valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001).

Quando candesartan cilexetil viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un aumento dell'effetto antipertensivo viene anche osservato quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con amlodipina o felodipina.

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso renale e non ha alcun effetto né incremento il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (riduzione media del rapporto albumina/creatinina del 30%, 95% CI 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale a superiore a 80 anni) con ipotensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione arteriosa è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo (0,89, 95% CI da 0,75 a 1,06 $p = 0,19$).

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni del calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura vascolare liscia. Il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente compreso ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche e pertanto riduce la resistenza periferica totale (post-carico) nei confronti dei quali lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno del consumo di energia da parte del miocardio
2. Il meccanismo di azione di amlodipina comporta probabilmente la dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche.

Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa della graduale insorgenza dell'effetto di amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza dell'angina, e il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm del segmento S-T. Amlodipina riduce sia la frequenza degli attacchi di angina e il consumo di compresse di gliceriltrinitrato.

Il trattamento con amlodipina non è stata associata ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Candesartan cilexetil

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti in 4-5 ore dall'assunzione. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati in vitro, non ci aspetta che si manifesti nessuna interazione in vivo con i farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale è di circa 13-15 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato ^{14}C , circa il 26% della dose è escreta nelle urine come candesartan e il 7% come metabolita inattivo, mentre circa il 56% della dose si trova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Negli anziani (età superiore a 65 anni) sia la C_{\max} che la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di candesartan nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato, la C_{\max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{1/2}$ non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo sono stati invece di circa il 50% e il 110%. Il $t_{1/2}$ terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con insufficienza renale di grado severo. L'AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.

In due studi, entrambi su pazienti con alterata funzionalità epatica da lieve a moderata si è osservato un aumento nell'AUC media di candesartan di circa il 20% in uno studio e dell'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non si ha esperienza in pazienti con alterata funzionalità epatica grave.

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale con livelli plasmatici di picco tra 8-9 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. La sua biodisponibilità non è influenzata dal cibo. Studi in vitro hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche. L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione plasmatica è di circa 37-39 ore ed è coerente con il dosaggio una volta al giorno. Amlodipina viene ampiamente metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minor clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40%-60%.

Popolazione anziana

Il tempo per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a ridursi con conseguenti aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Candesartan

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare, aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. E' stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata (vedere paragrafo 4.6).

I dati di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca un ruolo critico nello sviluppo del rene *in utero*. E' stato dimostrato che il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha portato ad uno sviluppo renale anormale nei topi molto giovani. La somministrazione di farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può alterare il normale sviluppo renale. Quindi, i bambini di età inferiore ad 1 anno non dovrebbero ricevere CANDETENS (vedere paragrafo 4.3).

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi di riproduzione nel ratto e nel topo hanno dimostrato ritardo nel parto, prolungamento del travaglio e ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosi circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m²). In un altro studio sul ratto in cui i ratti maschi venivano trattati con amlodipina bisilato per 30 giorni a dosi comparabili con la dose nell'uomo basata su mg/kg, sono stati riscontrati livelli plasmatici ridotti di ormoni follicolo-stimolanti e testosterone così come riduzioni nella densità di spermatozoi e nel numero di spermatidi maturi e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

I ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornaliera di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non mostrano evidenza di potenziale cancerogeno. La dose più elevata (per i topi, e simili, e per i ratti due volte la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno rivelato effetti legati al farmaco a livello del gene o del cromosoma.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto capsula:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Carmellosa calcica

Macrogol Tipo 8000

Idrossipropilcellulosa tipo EXF

Idrossipropilcellulosa / tipo LF

Magnesio stearato

Capsula (8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg):

Giallo di chinolina (E 104)

Ossido ferro giallo (E 172)

Titanio diossido (E 171)

Gelatina

Capsula (16 mg + 5 mg):

Giallo di chinolina (E 104)

Titanio diossido (E 171)

Gelatina

Capsula (16 mg + 10 mg):

Titanio diossido (E 171)

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PA/AL/PVC//AL) da 28 capsule, in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Errekappa Euroterapici S.p.A. - Via Ciro Menotti, 1/A – 20129 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CANDETENS "8 mg/5 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC//AL - AIC n 045214018

CANDETENS "8 mg/10 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC//AL - AIC n 045214032

CANDETENS "16 mg/5 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC//AL - AIC n 045214020

CANDETENS "16 mg/10 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC//AL - AIC n 045214044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIC del 13.11.2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2018

Agenzia Italiana del Farmaco