FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos
Kandoset 16 mg/5 mg comprimidos
Kandoset 16 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo y 5 mg de amlodipino (como besilato).

Kandoset 16 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 5 mg de amlodipino (como besilato).

Kandoset 16 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 10 mg de amlodipino (como besilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos: comprimidos redondos, biconvexos, bicapa. Uno de los lados del comprimido es de color amarillo pálido con posibles manchas claras y grabado con la marca 8-5, el otro lado del comprimido es de color blanco o casi blanco, con un diámetro de 8 mm y 3,7 mm-4,7 mm de grosor.

Kandoset 16 mg/5 mg comprimidos: comprimidos redondos, ligeramente biconvexos, bicapa. Uno de los lados del comprimido es de color rosa claro con posibles manchas claras y puntos oscuros y grabado con la marca 16-5, el otro lado del comprimido es de color blanco o casi blanco, con un diámetro de 9 mm y 4,0 mm-5,0 mm de grosor.

Kandoset 16 mg/10 mg comprimidos: comprimidos redondos, ligeramente biconvexos, bicapa. Uno de los lados del comprimido es de color rosa claro con posibles manchas claras y puntos oscuros y grabado con la marca 16-10, el otro lado del comprimido es de color blanco o casi blanco, con un diámetro de 8 mm y 3,7 mm-4,7 mm de grosor.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Kandoset está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con hipertensión esencial cuya presión arterial ya se controla adecuadamente con candesartán y amlodipino administrados concomitantemente por separado al mismo nivel de dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Kandoset es de un comprimido al día.

La combinación de dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Antes de cambiar a Kandoset los pacientes deben estar controlados a dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Kandoset debe basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse cuidadosamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Existe una experiencia limitada con candesartán en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal ($Cl_{creatinine}$ <15 ml / min) (ver sección 4.4).
No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Amlodipino y candesartán cilexetil no son dializables.

Insuficiencia hepática
Kandoset está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2).
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, no se han establecido recomendaciones de dosificación, por lo tanto, Kandoset debe administrarse con precaución.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Kandoset en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.
Kandoset se puede tomar con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores de 1 año de edad (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica severa).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

El uso concomitante de Kandoset con medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o fallo renal (IFG < 60 ml/min/1,73 m2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Candesartán

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con candesartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de los inhibidores-ECA, antagonistas de los receptores de angiotesina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante la utilización combinada de los inhibidores-ECA, antagonistas del receptor angiotesina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y presión arterial. Los inihibidores-ECA y los antagonistas de los receptores de angiotesina II no se deben usar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia Renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con Kandoset.

Cuando se administre candesartán a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio sérico y de creatinina. Se dispone de una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min). En estos pacientes candesartán cilexetilo debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad, y pacientes con función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán se recomienda realizar controles periódicos de niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Tratamiento concomitante de la insuficiencia cardíaca con inhibidores de la ECA

El riesgo de que se produzcan reacciones adversas, especialmente hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) puede aumentar cuando se emplea candesartán cilexetilo en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.8). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA), un antagonista del receptor de mineralocorticoides y candesartán cilexetilo. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes del receptor de la angiotensina II no se deben usar concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hemodiálisis
Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán cilexetilo mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal
Medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Trasplantados renales
No se dispone de experiencia en la administración de candesartán cilexetilo a pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

Hipotensión
En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán cilexetilo. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos pacientes que reciben dosis altas de diuréticos. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Para los niños con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con la función renal alterada), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse una dosis de inicio más baja (ver sección 4.2).

Anestesia y cirugía
En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)
Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario
Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán cilexetilo en esta población.

Hiperpotasemia
El uso concomitante de candesartán cilexetilo y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (como la heparina) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.
Puede producirse hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán. cilexetilo. Se recomienda el control periódico de potasio sérico. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (p. ej. espironolactona) y candesartán cilexetilo y sólo debe plantearse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

General
En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al igual que con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con ARA-II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Amlodipino

La seguridad y eficacia de amlodipino en la crisis hipertensiva no ha sido establecida.

Insuficiencia cardíaca
Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo, de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los bloqueantes de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

Insuficiencia hepática
La vida media de amlodipino se prolonga y los valores del ABC son mayores en pacientes con insuficiencia en la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave podría requerirse una valoración a dosis bajas y monitorización minuciosa.

Paciente en edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con cuidado (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal
Amlodipino se puede usar en pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Kandoset contiene lactosa y sodio
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones asociadas a candesartán

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (por ej. etinilestradiol/levonorgestrel),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como la heparina) pueden incrementar los niveles de potasio. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 4.4).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran de forma concomitante ARA-II y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (p.ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotesina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de los inhibidores-ECA, antagonistas de los receptores de angiotesina II o aliskireno, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un agente único que actúe sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Interacciones asociadas a amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del CYP3A:
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Claritromicina:
Claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una observación minuciosa de los pacientes cuando el amlodipino se administra junto con claritromicina.

Inductores del citocromo CYP3A4:
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan])

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (perfusión):
En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus:
Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR):
Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. El uso concomitante de inhibidores de mTOR con amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina:
No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina:
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Kandoset no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo ya que no hay datos disponibles y no se ha establecido un perfil de seguridad para amlodipino y candesartán y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Candesartán

No se recomienda el uso de los ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARA-II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con ARA-II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en mujeres embarazadas.
En estudios en animales, se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3).
Sólo se recomienda el uso durante el embarazo cuando no hay una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleva un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Kandoset no está recomendado y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

No existe información relativa a la utilización de candesartán durante la lactancia.

Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Amlodipino
Se han notificado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas del canal del calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

Candesartán
Candesartán no presentó ningún efecto adverso en los estudios de fertilidad realizados en ratas machos o hembras.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Kandoset puede tener una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas la capacidad para reaccionar puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al comienzo del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Combinación a dosis fijas
No se han realizado estudios clínicos. El efecto indeseable observado para los principios activos individuales se describe a continuación.

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (candesartán o amlodipino) también pueden ser reacciones adversas potenciales con Kandoset, incluso si no se observaron en ensayos clínicos o durante el período posterior a la comercialización.

Resumen del perfil de seguridad
Candesartán
Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de acontecimientos adversos no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Teniendo en cuenta esta definición, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

Amlodipino
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón del tobillo, edema y fatiga.

Se han observado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con amlodipino o candesartán administrados por separado y clasificados según la clasificación MedDRA por sistema corporal y con la siguiente frecuencia:
- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100),
- Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia	
		Amlodipino	**Candesartán**
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria	-	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	muy raras	-
	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis	-	muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	muy raras	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hiponatremia	-	muy raras
	Hiperglucemia	muy raras	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio	poco frecuentes	-
	Confusión	raras	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	frecuentes	frecuentes
	Vértigo	-	frecuentes
	Somnolencia	frecuentes	-
	Dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)	frecuentes	frecuentes
	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia	poco frecuentes	-
	Hipertonia, neuropatía periférica,	muy raras	-
	Síndrome extrapiramidal	frecuencia no conocida	-
Trastornos oculares	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)	frecuentes	-
Trastornos del oído y del laberinto	Tinitus	poco frecuentes	-
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	frecuentes	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	poco frecuentes	-
	Infarto de miocardio	muy raras	-
Trastornos vasculares	Sofocos	frecuentes	-
	Hipotensión	poco frecuentes	frecuentes
	Vasculitis	muy raras	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	frecuentes	-
	Rinitis	poco frecuentes	-
	Tos	poco frecuentes	muy raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dispepsia, cambio del hábito intestinal (incluyendo estreñimiento)	frecuentes	-
	Nauseas	frecuentes	muy raras
	Vómitos, boca seca	poco frecuentes	-
	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	muy raras	-
	Diarrea	frecuentes	frecuencia no conocida
	Angioedema intestinal	-	muy raras
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal o hepatitis	-	muy raras
	Hepatitis, ictericia	muy raras	-
	Incremento de las enzima hepáticas	muy raras*	muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, prurito, urticaria	poco frecuentes	muy raras
	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, exantema	poco frecuentes	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia	
		Amlodipino	**Candesartán**
	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	muy raras	-
	Angiedema	muy raras	muy raras
	Necrólisis epidérmica tóxica	frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Hinchazón de tobillo, calambres musculares	frecuentes	-
	Mialgia, dolor de espalda, artralgia,	poco frecuentes	muy raras
Trastornos renales y urinarios	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)	-	muy raras
	Trastorno miccional, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	poco frecuentes	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia, ginecomastia	poco frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema	muy frecuentes	-
	Fatiga, astenia	frecuentes	-
	Malestar, dolor en el pecho, dolor	poco frecuentes	-
Exploraciones complementarias	Incremento de peso, reducción de peso	poco frecuentes	-

* mayoritariamente consistente con colestasis

Candesartán

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán cilexetilo. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En base a consideraciones farmacológicas, la manifestación principal de una sobredosis con candesartán es probable que sea hipotensión y mareos sintomáticos. En los informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo) en un adulto, la recuperación del paciente transcurrió sin incidentes.

En humanos, la experiencia con sobredosis intencionada es limitada para el amlodipino. Los datos disponibles sugieren que la sobredosis total con amlodipino podría provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha informado de una hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada hasta e incluyendo shock con resultado fatal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento
La hipotensión clínicamente significativa, debida a una sobredosis con Kandoset, exige un soporte cardiovascular activo, que incluye monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de los fluidos circulatorios y al gasto urinario. Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya contraindicaciones para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. El lavado gástrico puede valer la pena en algunos casos. En voluntarios sanos, se ha demostrado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción de amlodipino.

Candesartán y amlodipino no se eliminan por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio, código ATC C09DB07.

Candesartán

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogenia de la hipertrofia y el daño orgánico terminal. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la producción de aldosterona, la regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. El candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.
El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No se produce efecto en la ECA, ni potenciación de la bradiquinina o sustancia P. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en pacientes que recibían candesartán cilexetilo. El candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) causa un aumento relacionado con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II y un descenso de la concentración plasmática de aldosterona.

Hipertensión
En la hipertensión, candesartán causa una reducción prolongada y dosis-dependiente de la presión sanguínea arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin que se produzca un aumento reflejo del ritmo cardíaco. No existen indicios que indiquen una hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o un efecto rebote después del cese del tratamiento.

Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente durante las primeras 2 horas. Con un tratamiento continuo, la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mayor reducción en la presión sanguínea con cualquier dosis se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Según un metanálisis, el efecto adicional medio de un aumento de dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes cabe esperar un efecto superior a la media.
Candesartán cilexetilo una vez al día proporciona una reducción eficaz y constante de la presión durante 24 horas, con una escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo de dosificación. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con 32 mg de candesartán cilexetilo una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con 100 mg de losartán potásico una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Cuando el candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento del efecto antihipertensivo cuando el candesartán cilexetilo se combina con amlodipino o felodipino.

Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona presentan un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (normalmente se trata de una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas. Éste también es el caso de candesartán. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg frente a 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartán incrementa el flujo sanguíneo renal y no modifica o aumenta la velocidad de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular y la fracción de filtración. En un estudio clínico llevado a cabo durante 3 meses en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina, media 30%, IC 95%: 15–42%). Actualmente no existen datos sobre el efecto de candesartán en la progresión de la nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetilo de 8–16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en 4.937 pacientes ancianos (con edades comprendidas entre 70–89 años de edad; 21% de 80 años de edad en adelante) con hipertensión leve a moderada a los que se les realizó un seguimiento durante una media de 3,7 años ("Study on COgnition and Prognosis in the Elderly"). Los pacientes fueron tratados con candesartán cilexetilo o placebo y otro tratamiento antihipertensivo adicional en caso necesario.
La presión arterial disminuyó de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo con candesartán, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria, eventos cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, ictus no mortal e infarto de miocardio no mortal). En el grupo de candesartán se registraron 26,7 eventos por 1.000 pacientes-año frente a 30,0 eventos por 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo 0,89, IC 95% de 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrophaty in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño de órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún un efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En consecuencia, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para analizar los beneficios de añadir aliskireno a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. Las muertes por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskireno que en el grupo placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

Amlodipino

El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio del grupo dihidropiridina (bloqueante de canales lentos o antagonista de los iones calcio) e inhibe la entrada transmembrana de iones calcio en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.

2. El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Candesartán

Tras la administración oral, el candesartán cilexetilo se convierte en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta del candesartán es de aproximadamente un 40% después de la administración de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos en comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34%, con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por lo tanto, del 14%. La concentración sérica máxima media (Cmax) se alcanza a las 3–4 horas después de la toma del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán se incrementan linealmente con dosis crecientes en el intervalo de dosis terapéutico. No se observaron diferencias en la farmacocinética relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de la concentración sérica frente al tiempo (ABC) del candesartán no se afecta significativamente por la comida.

El candesartán se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen de distribución aparente del candesartán es de 0,1 l/kg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Amlodipino
Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, se absorbe bien y produce concentraciones máximas plasmáticas entre las 6-12 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.
La biodisponibilidad del amlodipino no se modifica con la ingesta de alimentos.

Biotransformación y eliminación

Candesartán
El candesartán se elimina inalterado principalmente en la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran ningún efecto sobre el CYP2C9 y CYP3A4. En función de los datos *in vitro*, no cabría esperar que se produjera interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de los isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal del candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras dosis múltiples.

El aclaramiento plasmático total es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con C^{14}, aproximadamente un 26% de la dosis se excreta en orina como candesartán y un 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y un 10% como metabolito inactivo.

Amlodipino
La semivida de eliminación plasmática terminal es de aproximadamente 35-50 horas y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Pacientes en edad avanzada
Candesartán
En comparación con sujetos jóvenes, en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) se produce un incremento en la Cmax y la ABC del candesartán de aproximadamente el 50% y el 80%, respectivamente. Sin embargo, la respuesta a la presión sanguínea y la incidencia de acontecimientos adversos es similar después de una dosis de candesartán en pacientes jóvenes y pacientes ancianos (ver sección 4.2).

Amlodipino
El tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en personas jóvenes y personas de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del ABC y semivida de eliminación. Los incrementos del ABC y de la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Insuficiencia renal
Candesartán
En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la Cmax y ABC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la t½ no varió, en comparación con los pacientes con función renal normal. Los correspondientes cambios en pacientes con insuficiencia renal grave eran aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t½ terminal de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

candesartán era aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El ABC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis era similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

Amlodipino
Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo tanto, se recomienda la dosificación normal. El amlodipino no es dializable.

Insuficiencia hepática
Candesartán
En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la ABC media del candesartán (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Amlodipino
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen reducido el aclaramiento de amlodipino lo que conlleva un aumento del ABC de aproximadamente un 40-60%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Candesartán
No hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito).
Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán.
A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales parece que carece de importancia.

En fases avanzadas del embarazo se ha observado fetotoxicidad (ver sección 4.6).

Los datos de los ensayos de mutagénesis *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no ejerce una actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencia de carcinogenicidad.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel crítico en el desarrollo de los riñones dentro del útero. Se ha demostrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona da lugar al desarrollo anormal de los riñones en ratones muy jóvenes. La administración de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede alterar el desarrollo normal de los riñones. Por lo tanto, los niños menores de 1 año no deben recibir candesartán (ver sección 4.3).

Amlodipino
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m^2).
En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad del esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.
*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, tipo 102 (E460(i))
Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa, tipo EF
Macrogol 8000
Carmelosa cálcica
Óxido de hierro amarillo (E172) – sólo para 8 mg/5 mg y 16 mg/10 mg.
Óxido de hierro rojo (E172) – sólo para 16 mg/5 mg y 16 mg/10 mg.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases (blíster de OPA/Alu/PVC-Alu): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos por envase.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Envases (blíster uni dosis perforado de 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 y 100 x 1 comprimidos por envase.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Krka, d.d., Novo mesto.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos: 83.017
Kandoset 16 mg/5 mg comprimidos: 83.016
Kandoset 16 mg/10 mg comprimidos: 84.728

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:
Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos y 16 mg/5 mg comprimidos: Noviembre 2018
Kandoset 16 mg/10 mg comprimidos: Diciembre 2019

Fecha de la última renovación:
Kandoset 8 mg/5 mg comprimidos y 16 mg/5 mg comprimidos: Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios