

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate

Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg și indapamidă 2,5 mg.

Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și indapamidă 2,5 mg.

Excipient(i) cu efect cunoscut

	8 mg/2,5 mg comprimate	16 mg/2,5 mg comprimate
Lactoză sub formă de monohidrat	48,74 mg	41,12 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

8 mg/2,5 mg comprimate: Comprimate albe sau aproape albe, rotunde, biconvexe, cu marcajul CI1 pe o față. Diametrul comprimatelor 7 mm.

16 mg/2,5 mg comprimate: Comprimate roz deschis, pestrițe, rotunde, biconvexe, cu marca CI2 pe o față. Diametrul tabletei 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată este un comprimat din concentrația dată.

Combinăția cu doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială.

Înainte de trecerea la Co-Karbis, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate în același timp. Doza de Co-Karbis trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării.

Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta trebuie efectuată prin titrarea individuală a substanțelor active ale combinației libere.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați în funcție de funcția renală.

Pacienți cu insuficiență renală

Co-Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min). Diureticele tiazidice și cele înrudite sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar minim afectată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Co-Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al Co-Karbis este mai scăzut la pacienții de rasă neagră decât la pacienții de altă rasă datorită candesartan (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Co-Karbis nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Co-Karbis nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Co-Karbis trebuie administrat o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.
- Utilizarea concomitentă a Co-Karbis cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).
- Encefalopatie hepatică.
- Hipokaliemie.
- Copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate avertismentele și precauțiile de utilizare referitoare la monocomponente se aplică la Co-Karbis.

Insuficiență renală

Co-Karbis este contraindicat în insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Ca și în cazul altor medicamente cu efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale la pacienții susceptibili tratați cu candesartan.

Dacă candesartanul este utilizat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a nivelului seric de potasiu și creatinină.

Diureticele tiazidice și cele înrudite sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar minim afectată (niveluri plasmatică ale creatininei sub 25 mg/l, adică 220 μmol/l la adulți). La vârstnici, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu indusă de diuretic la începutul tratamentului, determină o reducere a filtrării glomerulare. Aceasta poate duce la o creștere a ureei sanguine și a creatininei plasmatică. Această disfuncție renală tranzitorie nu are consecințe la pacienții cu funcție renală normală, dar poate deteriora insuficiența renală existentă.

Angioedem intestinal

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, inclusiv candesartan (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedem intestinal, trebuie întreruptă administrarea de candesartan/indapamidă și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Insuficiență hepatică

Co-Karbis este contraindicat în cazul insuficienței hepatice severe și/sau colestazei (vezi pct. 4.3).

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele înrudite cu diureticele tiazidice pot determina, în special în caz de dezechilibru electrolitic, encefalopatie hepatică care poate evolua la comă hepatică. Administrarea Co-Karbis trebuie oprită imediat în această situație.

Hemodializa

În timpul dializei, tensiunea arterială poate răspunde foarte ușor la blocarea receptorilor AT₁ ca urmare a reducerii volumului plasmatic și activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Co-Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Stenoza arterei renale

Medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care includ blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA), precum candesartan, pot crește ureea și creatinina serică la pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei pe rinichi unic.

Transplantul renal

Nu există experiență privind administrarea candesartan la pacienții recent transplantați renal.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate apărea în timpul tratamentului cu candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceasta poate apărea de asemenea la pacienții hipertensivi cu depleție de volum intravascular, precum cei care primesc diuretice în doze mari. Este necesar să fiți prudenți la inițierea tratamentului și să corectați hipovolemia.

Co-Karbis nu este adecvat pentru a începe tratamentul. Înainte de a fi trecuți pe tratament cu Co-Karbis pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate concomitent.

Anestezie și intervenție chirurgicală

Hipotensiunea arterială poate apărea în timpul anesteziei și intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu blocante ale receptorilor angiotensinei II datorită blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi severă, pentru a justifica utilizarea fluidelor intravenoase și/sau medicamente vasopresoare.

Stenoza valvei aortice și mitrale (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, este indicată precauție deosebită la pacienții cu stenoză a valvei aortice sau mitrale semnificativă hemodinamic, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronismul primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde în general la tratament cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, nu se recomandă administrarea Co-Karbis.

Potasiu plasmatic

Administrarea concomitentă de candesartan cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, sau alte medicamente care pot crește nivelul de potasiu (de exemplu, heparină, co-trimoxazol numit și trimetoprim/sulfametoxazol) poate crește nivelul de potasiu seric la pacienții hipertensivi. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată la nevoie. Combinația dintre un inhibitor ECA, un diuretic care economisește potasiu (precum spironolactona) și candesartan nu este recomandată, și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale.

Riscul major al tratamentului cu diuretice tiazidice și cele înrudite, precum indapamida, este hipokaliemia. Hipokaliemia poate provoca afectare musculară. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. Riscul de apariție a hipokaliemiei ($< 3,4$ mmol/l) trebuie prevenit în anumite grupe cu risc crescut, și anume pacienții subnutriți și/sau cu tratament concomitent cu mai multe medicamente, vârstnicii, pacienții cirofici cu edem și ascită, pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. La acești pacienți, hipokaliemia crește cardiotoxicitatea preparatelor digitale și riscul de aritmii.

Pacienții cu sindrom de QT prelungit congenital sau iatrogen sunt, de asemenea la risc. Hipokaliemia (ca și bradicardia) este factor predispozant în apariția aritmiilor severe, în special a tulburărilor de ritm cardiac potențial letale de tipul „torsadă a vârfulor”.

La acești pacienți, este necesară monitorizarea mai frecventă a potasiului plasmatic. Prima determinare a potasiului plasmatic trebuie obținută în timpul primei săptămâni de tratament.

Dacă nivelul de potasiu este scăzut, va fi corectat. Hipokaliemia, în asociere cu magneziu seric scăzut, poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care magneziul seric este corectat.

Candesartanul are potențialul de a induce hiperpotasemie, în timp ce indapamida poate duce la hipopotasemie, fundamentând astfel justificarea administrării lor concomitente.

Sodiu plasmatic

Acesta trebuie măsurat înainte de începerea tratamentului, apoi la intervale regulate. Scăderea sodiului plasmatic poate fi asimptomatică inițial și, prin urmare, monitorizarea regulată este esențială. La vârstnici și la pacienții cirofici, monitorizarea trebuie să fie și mai frecventă (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament cu diuretice poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatraemia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

Magneziu plasmatic

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite, care includ indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Calciu plasmatic

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot reduce excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calciului plasmatic. Hipercalcemia evidentă poate fi cauzată de un hiperparatiroidism nerecunoscut anterior.

Tratamentul cu diuretic trebuie oprit înainte de evaluarea funcției glandelor paratiroide.

Glicemia

Monitorizarea glicemiei este importantă la pacienți cu diabet zaharat tratați cu indapamidă, în special în prezența hipokaliemiei.

Acidul uric

Tendința la crize de gută poate fi crescută la pacienții hiperuricemici tratați cu indapamidă.

Generalități

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, care include stenoza a arterei renale), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută. Posibilitatea unor efecte similare nu poate fi exclusă cu BRA. Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică ar putea determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potențat de alte medicamente cu proprietăți de scădere a tensiunii arteriale, prescrise ca antihipertensiv sau prescrise pentru alte indicații.

Sarcina

BRA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu BRA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să primească tratamente antihipertensive alternative cu profil de siguranță stabilit pentru utilizare în sarcină. Atunci când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu blocante ale receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și la nevoie inițiat tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6). La pacientele care prezintă menarhă, posibilitatea sarcinii trebuie evaluată periodic. Trebuie furnizate informații corespunzătoare și/sau trebuie luate măsuri pentru a preveni riscul de expunere în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă de IECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (până la insuficiență renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocarea dublă a SRAA prin utilizare combinată de IECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă este absolut necesară terapia cu dubla blocadă, aceasta trebuie să aibă loc numai sub supraveghere de specialitate și sub rezerva monitorizării frecvente și atente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale. IECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate cu diuretice tiazidice și diuretice asociate tiazidelor (vezi pct. 4.8). Dacă reacția de fotosensibilitate apare în timpul tratamentului, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară o reluare a administrării diureticului, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la lumină UVA artificială.

Sportivi

Sportivii trebuie să știe că acest medicament conține indapamidă, care poate provoca o reacție pozitivă la testele antidoping.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau medicamentele derivate din sulfonamide pot provoca o reacție de tip idiosincrazie cu efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scăderea bruscă a acuității vizuale sau durere oculară la câteva ore sau săptămâni după inițierea administrării medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis fără tratament poate duce la pierderea definitivă a vederii. Tratamentul principal constă în oprirea imediată a medicamentelor. Dacă tensiunea intraoculară nu poate fi controlată terapeutic, vor fi luate imediate în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamide sau penicilină.

Excipienți

Co-Karbis conține lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni comune cu candesartan și indapamidă

Combinatii care nu sunt recomandate

Litiu

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și toxicitate în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ECA. Un efect similar poate apărea la administrarea BRA. Combinația candesartanului cu litiu nu este recomandată. Administrarea concomitentă de indapamidă și litiu poate duce la creșterea concentrației plasmatice de litiu cu apariția de semne de supradozaj, cum este cazul dietei cu conținut scăzut de sodiu (scăderea excreției urinare de litiu). Dacă este necesară utilizarea Co-Karbis, monitorizați atent litiul plasmatic și ajustați doza, titrând individual substanțele active din combinația liberă.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Datele studiilor clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse precum hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (până la insuficiență renală acută) comparativ cu administrarea unui singur medicament cu acțiune pe SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

La inițierea tratamentului cu IECA, pot apărea hipotensiune arterială brusc instalată și/sau insuficiență renală acută la pacienții cu depleție preexistentă de sodiu (în special la pacienții cu stenoză a arterei renale).

În cazul hipertensiunii arteriale, când este posibil ca tratamentul diuretic anterior să fi determinat depleția de sodiu, este necesar:

- fie întreruperea Co-Karbis cu 3 zile înainte de începerea tratamentului cu IECA și continuarea tratamentului cu un diuretic care nu economisește potasiul, dacă este necesar;
- fie administrarea de doze inițiale mici de IECA și creștere treptată a dozei.

Monitorizați funcția renală (creatinina plasmatică) în timpul primelor săptămâni de tratament cu IECA.

Combinatii care necesită precauție în utilizare

Antiinflamatoare nesteroidiene (cale sistemică), care include inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic în doze mari (> 3 g/zi)

Asocierea BRA, precum candesartan, cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective), poate duce la scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul IECA, BRA concomitent cu AINS poate conduce la un risc

crescut de agravare a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, și la creșterea potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală preexistentă scăzută. Combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

Poate apărea o posibilă reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei. Riscul de insuficiență renală acută la pacienții deshidratați (scăderea filtrării glomerulare) este crescut. Hidratați pacientul; monitorizați funcția renală la începutul tratamentului.

Combinații care trebuie luate în considerare

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren)

Utilizarea concomitentă de diuretice economisitoare de potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente (de exemplu, heparină) poate crește nivelul de potasiu. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată după caz (vezi pct. 4.4).

Deși combinațiile raționale sunt utile la unii pacienți, pot apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet). Potasiul plasmatic și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie revizuit.

Interacțiuni legate de candesartan

Compușii care au fost investigați în studiile farmacocinetice clinice includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxinul, contraceptivele orale (de exemplu etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina și enalapril. Nu au fost identificate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic cu aceste medicamente.

Interacțiuni legate de indapamidă

Combinații care necesită precauție pentru utilizare

Medicamente care induc torsada vârfurilor

- antiaritmice clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- antiaritmice clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu),
- unele antipsihotice:
 - fenotiazine (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină),
 - benzamide (amisulpridă, sulpiride, sultopride, tiapride),
 - butirofenone (droperidol, haloperidol),
- alte antipsihotice (de exemplu, pimozid),
- alte substanțe (de exemplu: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină pe cale intravenoasă, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină pe cale intravenoasă, metadonă, astemizol, terfenadină).

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor (hipokaliemia este factor de risc). Monitorizați și corectați hipokaliemia, dacă este necesar, înainte de a începe tratamentul cu această asocieră. Monitorizați clinic electroliții plasmatici și ECG. Administrați medicamente care nu induc torsadă a vârfurilor în prezența hipokaliemiei.

Alți compuși care determină hipokaliemie: amfotericină B (IV), gluco corticoizi și mineralocorticoizi (pe cale sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante

Prezintă risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv).

Monitorizați și corectați la nevoie potasiul seric. Este necesară prudență la pacienți cu tratament concomitent cu digitalice. La acești pacienți administrați laxative altele decât stimulante.

Baclofen

Accentuarea efectului antihipertensiv.

Pacientul trebuie să consume lichide suficiente; monitorizați funcția renală la începutul tratamentului.

Medicamente digitalice

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia predispun la efecte toxice ale digitalicelor.

Monitorizați potasiul și magneziul seric, și ECG, și ajustați tratamentul la nevoie.

Combinații care necesită prudență deosebită

Alopurinol

Tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Combinații care necesită atenție deosebită

Metformin

Risc crescut de acidoză lactică indusă de metformin din cauză de insuficiență renală funcțională asociată cu diureticele și mai ales cu diureticele de ansă. Nu utilizați metformin dacă creatinina plasmatică depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbat și 12 mg/l (110 μmol/l) la femeie.

Substanțe de contrast iodate

La pacienții deshidratați datorită diureticelor, riscul de insuficiență renală acută este crescut, mai ales în cazul utilizării unor cantități mari de substanțe de contrast iodate.

Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate.

Antidepresive imipramină-like, neuroleptice

Accentuarea efectului antihipertensiv și a riscului de hipotensiune arterială ortostatică (prin efect aditiv).

Calciu (sub formă de săruri)

Risc de hipercalemie prin scăderea eliminării urinare a calciului.

Ciclosporină, tacrolimus

Risc de creștere a creatininei plasmatice, în absența vreunei modificări a nivelurilor circulante ale ciclosporinei, chiar și în absența depleției hidroelectrolitice.

Corticosteroizi, tetracosactidă (pe cale sistemică)

Efectul antihipertensiv poate fi scăzut (prin retenție de apă și sodiu datorată corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Co-Karbis nu este recomandat în primul trimestru de sarcină, și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Co-Karbis nu este recomandat în timpul alăptării.

Sarcina

Utilizarea BRA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea BRA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la IECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul cu BRA, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu BRA este considerată esențială, pacientele care planifică sarcina trebuie să primească tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizare în sarcină. La diagnosticarea

sarcinii, tratamentul cu BRA trebuie oprit imediat și la nevoie inițiat un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la tratamentul cu BRA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la BRA a avut loc începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă monitorizare ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au primit tratament cu BRA trebuie atent supravegheați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date sau există un număr limitat de date (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la tiazidă în al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate provoca ischemie fetoplacentară și retard de creștere.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte ale indapamidei în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite administrarea indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea candesartanului în timpul alăptării, candesartanul nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării sugarului nou-născut sau născut prematur.

Nu există informații suficiente privind excreția indapamidei/metabolitelor în laptele uman. Ar putea apărea hipersensibilitate la medicamentele derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/copii.

Indapamida este strâns legată de diureticele tiazidice care au fost asociate, în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar suprimarea lactației.

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect asupra fertilității la șobolanii femele și masculi (a se vedea secțiunea 5.3).

Nu sunt anticipate efecte asupra fertilității umane.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții diferite legate de scăderea tensiunii arteriale în cazuri individuale și trebuie luat în considerare faptul că ocazional pot apărea amețeală sau oboseală în timpul tratamentului cu Co-Karbis. Ca urmare, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate cu candesartan, reacțiile adverse au fost ușoare și trecătoare. Incidența generală a reacțiilor adverse nu a prezentat nicio asociere cu doza de candesartan sau cu vârsta.

Retragerile din tratament din cauza reacțiilor adverse au fost similare cu candesartan (3,1%) și placebo (3,2%).

Într-o analiză grupată a datelor studiilor clinice la pacienții hipertensivi, următoarele reacții adverse cu candesartan au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse cu candesartan cu cel puțin 1% mai mare decât incidența observată cu placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost amețeală/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu indapamidă sunt hipokaliemia, reacțiile de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupțiile maculopapulare.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasă Sistem Organ	Reacții adverse	Candesartan	Indapamidă
<i>Infecții și infestări</i>	Infecție respiratorie	Frecvente	–
<i>Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic</i>	Leucopenie, agranulocitoză	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie	Foarte rare	–
	Trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică	–	Foarte rare
<i>Tulburări ale metabolismului și ale nutriției</i>	Hiperkaliemia	Foarte rare	Frecvente
	Hiponatremie	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Hipocloroemie, hipomagneziemie	–	Rare
	Hipercalcemia	–	Foarte rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Vertij, cefalee	Frecvente	Rare
	Oboseală, parestezii	–	Rare
	Sincopă	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>	Miopie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Aritmie	–	Foarte rare
	Torsada vârfulor (cu potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiunea arterială	–	Foarte rare
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Foarte rare	–
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață	Foarte rare	Rare
	Diaree	Cu frecvență necunoscută	–
	Vărsături	–	Mai puțin frecvente
	Constipație, gură uscată	–	Rare
	Pancreatită	–	Foarte rare
	Angioedemul intestinal	Foarte rare	–
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Funcție hepatică anormală	Foarte rare	Foarte rare
	Enzime hepatice crescute	Foarte rare	–
	Hepatită	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitate de debut a encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică	–	Cu frecvență necunoscută

	(vezi pct. 4.3 și 4.4)		
<i>Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat</i>	Angioedem, erupție cutanată, urticarie, prurit	Foarte rare	–
	Reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate maculopapulare	–	Cu frecvență necunoscută
	Edem angioneurotic, urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Steven Johnson	–	Foarte rare
	Posibilă agravare a lupus eritematos acut diseminat preexistent, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dureri de spate, artralgie	Foarte rare	–
	Spasme musculare, slăbiciune musculară, rabdomioliză	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții sensibili (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Disfuncție erectilă	–	Mai puțin frecvente
<i>Investigații</i>	Sindrom QT prelungit observat pe ECG (vezi secțiunile 4.4 și 4.5), hiperglicemie (vezi secțiunea 4.4), acidul uric seric crescut (vezi pct. 4.4)	–	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamida 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Rezultate de laborator

În general, nu au existat influențe clinic importante ale candesartanului asupra variabilelor de laborator de rutină. Ca și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost observate scăderi mici ale hemoglobinei. De obicei, nu este necesară monitorizarea de rutină a variabilelor de laborator la pacienții care primesc candesartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a nivelului seric de potasiu și creatinină (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerațiilor farmacologice, principala manifestare a unui supradozaj de candesartan este probabil să fie hipotensiune arterială simptomatică și amețeala. În rapoartele de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg candesartan), recuperarea pacientului a fost fără incidente.

Indapamida nu este toxică la doze de până la 40 mg, adică de aproximativ 16 ori doza terapeutică. Semnele de intoxicație acută sunt în principal tulburări ale echilibrului apei/electroliților (hiponatremie, hipokaliemie) care se manifestă prin greață, vărsături, hipotensiune arterială, convulsii, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie eventual până la anurie (din cauza hipovolemiei).

Tratament

Măsurile inițiale de supradozaj cu Co-Karbis pot include administrarea de cărbune activat pentru a diminua absorbția substanțelor active ingerate, urmată de restabilirea echilibrului hidric/electrolitic într-o instituție medicală. Dacă apare hipotensiunea simptomatică, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie să fie așezat în decubit dorsal, cu picioarele ridicate. Dacă acest lucru nu este suficient, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzie, de exemplu, cu soluție salină izotonică. Pot fi administrate medicamente simpatomimetice dacă măsurile menționate mai sus nu sunt suficiente. Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice, cod ATC: C09DA06.

Mecanism de acțiune

Candesartanul este blocant al receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este hormonul vasoactiv primar al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și a altor tulburări cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeniza hipertrofiei și a leziunilor organelor terminale. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum ar fi vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei apei și a sării și stimularea creșterii celulare, sunt mediate prin intermediul receptorului de tip 1 (AT₁).

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției de sodiu în segmentul de diluție corticală.

Efecte farmacodinamice

Candesartan este un promedicament adecvat pentru uz oral. Acesta este transformat rapid în substanța activă, candesartan, prin hidroliza esterilor în timpul absorbției din tractul gastrointestinal. Candesartanul este un BRA, selectiv pentru receptorii AT₁, cu legare strânsă la receptor și disociere lentă de acesta. Nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ACE, care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikina. Nu există niciun efect asupra ACE și nicio potențare a bradikininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate care au comparat candesartanul cu inhibitorii ACE, incidența tusei a fost mai scăzută la pacienții care au primit candesartan. Candesartanul nu se leagă de sau nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice cunoscute a fi importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT₁) determină creșteri legate de doză ale nivelului de

renină plasmatică, ale nivelului de angiotensină I și angiotensină II și o scădere a concentrației plasmatică de aldosteron.

Indapamida crește excreția urinară de sodiu și cloruri și, într-o mai mică măsură, excreția de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și având o acțiune antihipertensivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Legat de candesartan

În hipertensiunea arterială, candesartanul determină o reducere a tensiunii arteriale dependentă de doză, de lungă durată. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței periferice sistemice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există indicii de hipotensiune arterială gravă sau exagerată la prima doză sau efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan, debutul efectului antihipertensiv apare în general în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a reducerii tensiunii arteriale cu orice doză este în general atinsă în decurs de patru săptămâni și este menținută în timpul tratamentului pe termen lung. Conform unei metaanalize, efectul suplimentar mediu al unei creșteri a dozei de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi a fost mic. Luând în considerare variabilitatea interindividuală, se poate aștepta un efect mai mare decât media la unii pacienți. Candesartanul administrat o dată pe zi asigură o reducere eficientă și lină a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 de ore, cu diferențe mici între efectele maxime și cele minime în timpul intervalului de administrare. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, la un total de 1 268 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea tensiunii arteriale minime (sistolice/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mmHg cu candesartan 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mmHg cu losartan de potasiu 100 mg o dată pe zi (diferența în reducerea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au un efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (de obicei o populație cu renină scăzută) decât la pacienții care nu sunt de rasă neagră.

Acesta este și cazul candesartanului. Într-un studiu de experiență clinică deschis efectuat la 5 156 de pacienți cu hipertensiune diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții de rasă neagră decât la cei de altă rasă (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartanul crește fluxul sanguin renal și fie nu are niciun efect asupra ratei de filtrare glomerulară, fie o crește, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare glomerulară sunt reduse. Într-un studiu clinic de 3 luni la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan a redus excreția urinară de albumină (raportul albumină/creatinină, media 30%, 95%CI 15-42%). În prezent nu există date privind efectul candesartanului asupra progresiei către nefropatia diabetică.

Efectele candesartanului 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat cu 4 937 de pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 de ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, urmăriți timp de o medie de 3,7 ani (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienții au primit candesartan sau placebo, cu adăugarea altui tratament antihipertensiv, după caz. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește criteriul final primar, evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral non-fatal și infarct miocardic non-fatal). Au existat 26,7 evenimente la 1 000 pacienți-ani în grupul candesartan versus 30,0 evenimente la 1 000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% CI 0,75 la 1,06, $p = 0,19$).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii mari, randomizate și controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinării unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor terminale. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au arătat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți ACE-inhibitori și blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, IECA și BRA II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu menit să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un IECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat înainte de termen din cauza unui risc crescut de rezultate adverse. Decesul cardiovascular și accidentul vascular cerebral au fost ambele mai frecvente numeric în grupul aliskiren decât în grupul placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost mai frecvent raportate în grupul aliskiren decât în grupul placebo.

Legat de indapamidă

În studiile clinice de fază II și III în care s-a utilizat monoterapia, efectul antihipertensiv a fost de 24 ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate ușoară.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și reducerea rezistenței periferice arteriolare și totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, tiazidele și diureticele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce efectele adverse continuă să crească. Doza nu trebuie crescută dacă tratamentul este ineficient.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată la pacienții hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferează cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Candesartan

După administrarea orală, candesartanul cilexetil este transformat în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după o soluție orală de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a formulării comprimate comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu o variabilitate foarte mică. Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatului este, prin urmare, de 14%. Concentrația serică maximă medie (C_{max}) este atinsă la 3-4 ore după administrarea comprimatului. Concentrațiile serice ale candesartanului cresc

liniar cu creșterea dozelor în intervalul dozelor terapeutice. Nu au fost observate diferențe legate de sex în farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației serice versus timp (ASC) a candesartanului nu este semnificativ afectată de alimente. Candesartanul este puternic legat de proteinele plasmatică (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg. Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

Indapamidă

Indapamida are biodisponibilitate ridicată (93%). Timpul de atingere a nivelurilor sanguine maxime (T_{max}) variază de la 1 la 2 ore după administrarea a 2,5 mg. Legătura indapamidei la proteinele plasmatică este de peste 75%. Timpul de înjumătățire plasmatică de eliminare este de 14 până la 24 de ore (medie 18 ore). Administrarea repetată de indapamidă crește nivelul concentrațiilor plasmatică până la platou, comparativ cu administrarea unică, dar acest „platou” rămâne stabil în timp și nu conduce la acumulare.

Biotransformare și eliminare

Candesartan

Candesartanul este eliminat în principal neschimbat prin urină și bilă și numai într-o mică măsură este eliminat prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică niciun efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor *in vitro*, nu este de așteptat să apară interacțiuni *in vivo* cu medicamente al căror metabolism este dependent de izoenzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire terminal al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu există acumulare în urma dozelor multiple.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă. În urma administrării unei doze orale de candesartan cilexetil marcat cu izotopul radioactiv al ^{14}C , aproximativ 26% din doză este excretată în urină ca candesartan și 7% ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză este recuperată în fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

Indapamidă

Clearance-ul renal reprezintă mai puțin de 10% din clearance-ul sistemic total al indapamidei, evidențiind rolul dominant al clearance-ului hepatic. Indapamida metabolizată este excretată în principal în urină. Parametrii farmacocinetici sunt neschimbați la pacienții cu insuficiență renală.

Farmacocinetica în cazul populațiilor speciale

Candesartan

La vârstnici (peste 65 de ani) C_{max} și ASC ale candesartanului sunt crescute cu aproximativ 50% și, respectiv, 80% în comparație cu subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o anumită doză de candesartan cilexetil la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată C_{max} și ASC ale candesartanului au crescut în timpul administrării repetate cu aproximativ 50% și respectiv 70%, dar $t_{1/2}$ nu a fost modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50% și, respectiv, 110%. $T_{1/2}$ terminal al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC a candesartanului la pacienții supuși hemodializei a fost similară cu cea la pacienții cu insuficiență renală severă.

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, a existat o creștere a ASC medie a candesartanului de aproximativ 20% într-un studiu și 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Co-Karbis nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

Proprietățile farmacocinetice ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârste cuprinse între 1 și <6 ani și între 6 și <17 ani în două studii de FC cu doză unică.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 10 copii cu greutatea cuprinsă între 10 și <25 kg au primit o doză unică de 0,2 mg/kg, suspensie orală. Nu a existat nicio corelație între C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea. Nu au fost colectate date privind clearance-ul; prin urmare, nu se cunoaște posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă în această populație.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, 22 de copii au primit o doză unică de 16 mg comprimat. Nu a existat nicio corelație între C_{max} și ASC cu vârsta. Cu toate acestea, greutatea pare să se coreleze semnificativ cu C_{max} ($p = 0,012$) și ASC ($p = 0,011$). Nu au fost colectate date privind clearance-ul, prin urmare nu se cunoaște posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă în această populație.

Copiii cu vârsta >6 ani au avut o expunere similară cu cea a adulților cărora li s-a administrat aceeași doză.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost investigată la pacienții pediatrici cu vârsta < 1 an (vezi pct. 4.3 și 5.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Candesartan

Nu au existat dovezi de toxicitate sistemică anormală sau la nivelul organelor țintă la doze semnificative clinic. În studii preclinice de siguranță, candesartan a prezentat efecte asupra rinichilor și asupra parametrilor celulelor roșii în doze mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a determinat o reducere a parametrilor celulelor roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum ar fi nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie la nivelul celulelor tubulare; creșterea de uree și creatinină serică) au fost induse de candesartan, secundar efectului hipotensor care modifică perfuzia renală. În plus, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Se consideră că aceste modificări au fost induse de acțiunea farmacologică a candesartanului. La doze terapeutice de candesartan administrate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare să aibă nicio semnificație clinică.

În studiile preclinice efectuate la pui tineri și nou născuți de șobolan, normotensivi, candesartanul a determinat o reducere a greutății corporale și a greutății inimii. Ca și la animalele adulte, se consideră că aceste efecte rezultă din acțiunea farmacologică a candesartanului. La cea mai mică doză de 10 mg/kg expunerea la candesartan a fost între 12 și 78 de ori mai mare decât nivelurile găsite la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani care au primit candesartan cilexetil la o doză de 0,2 mg/kg și între 7 și 54 de ori mai mare decât cele găsite la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani care au primit candesartan cilexetil la o doză de 16 mg. Deoarece în aceste studii nu a fost identificat nivelul efectului observat, marginea de siguranță pentru efecte asupra greutății inimii și semnificația clinică a acestei observații sunt necunoscute.

Fetotoxicitatea a fost pusă în evidență la finalul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Datele provenind din testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* indică faptul că candesartanul nu va prezenta activități mutagene sau clastogene în condiții de utilizare clinică.

Nu au existat dovezi de carcinogenitate.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol esențial în dezvoltarea rinichilor in utero. S-a demonstrat că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la dezvoltarea anormală a

rinichilor la șoarecii foarte tineri. Administrarea de medicamente care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate altera dezvoltarea normală a rinichilor. Prin urmare, copiii cu vârsta mai mică de 1 an nu trebuie să primească candesartan (vezi pct. 4.3). Trebuie avut în vedere faptul că Co-Karbis nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

Indapamidă

Indapamida a fost testată negativ în ceea ce privește proprietățile mutagene și cancerigene. Cele mai mari doze de indapamidă administrate pe cale orală la diferite specii animale (de 40 până la 8 000 de ori doza terapeutică) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale medicamentului. Principalele simptome de intoxicație în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat embriotoxicitate și teratogenitate. Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la șobolanii femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol 8 000
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Carmeloză de calciu
Siliciu coloidal anhidru
Celuloză, microcristalină
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fier (E172) – *numai în comprimate de 16 mg/2,5 mg*

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30° C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC/PVDC - Alu): cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate într-o cutie.

Blister tip calendar (PVC/PVDC - Alu): cu 14, 28, 56, 84, 98 comprimate într-o cutie.

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15814/2025/01-15

15815/2025/01-15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.