REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caramlo 16 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine candesartan cilexetil 16 mg şi amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.
Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 81,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la bej deschis, marcate cu “16” pe o faţă şi cu “5” pe cealaltă faţă. Comprimatul are diametrul de 8 mm± 0,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Caramlo este indicat ca tratament de substituţie la pacienţii adulţi cu hipertensiune arterială esenţială a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu amlodipină şi candesartan administrate concomitent în aceleaşi doze.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Pacienţii trebuie să utilizeze concentraţia corespunzătoare cu tratamentul administrat anterior.
Pentru dozele uzuale sunt disponibile diferite concentraţii ale acestui medicament.
O doză zilnică de candesartan cilexetil 16 mg şi amlodipină 5 mg poate fi administrată sub forma unui comprimat de Caramlo 16 mg/5 mg.
Doza maximă zilnică de candesartan cilexetil este de 32 mg, iar doza maximă zilnică de amlodipină este de 10 mg.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)
Se recomandă prudenţă atunci când este necesară creșterea dozei (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă hepatică
Nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică.
Caramlo este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă şi la pacienţii cu sindrom de colestază (vezi pct 4.3, 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă renală

Nu este necesară modificarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (cu un clearance al creatininei > 15 ml/min, vezi pct. 4.4 şi 5.2). Se recomandă monitorizarea concentraţiilor serice ale potasiului şi creatininei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea utilizării Caramlo la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active, derivaţi de dihidropiridine sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Hipotensiune arterială severă.
- Şoc, care include şocul cardiogen.
- Obstrucţia căii de ejecţie a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad înalt).
- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
- Insuficienţă hepatică severă şi/sau sindrom de colestază.
- Administrarea concomitentă a Caramlo cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min şi 1,73 m^2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Amlodipină
Siguranţa şi eficacitatea utilizării amlodipinei în timpul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

Insuficienţă cardiacă
Pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie trataţi cu precauţie. Un studiu de lungă durată, controlat cu placebo, care a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă (clasele III şi IV clasificarea NYHA) a arătat o incidenţă crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienţilor trataţi cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).
Blocantele canalelor de calciu, care includ amlodipina, trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deoarece pot creşte riscul apariţiei altor evenimente cardiovasculare şi mortalitatea.

Insuficienţă hepatică
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit şi valorile ASC sunt mai mari la pacienţii cu insuficienţă hepatică; nu au fost stabilite încă recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie iniţiat cu doza cea mai mică din intervalul de doze terapeutice şi se recomandă precauţie, atât la iniţierea tratamentului, cât şi la creşterea dozei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă poate fi necesară creşterea lentă a dozelor şi monitorizarea atentă.

Vârstnici
La pacienţii vârstnici, se recomandă precauţie în cazul creşterii dozei (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La aceşti pacienţi, amlodipina poate fi administrată în doze uzuale. Modificările concentraţiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienţei renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Candesartan

Insuficienţă renală
Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcţiei renale pot fi anticipate la pacienţii susceptibili trataţi cu candesartan.
Atunci când se utilizează candesartan la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Există o experienţă limitată la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau în stadiu terminal ($Cl_{creatinină}$ <15 ml/min). La aceşti pacienţi doza de candesartan trebuie crescută cu precauţie, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială. Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcţiei renale, în special la pacienţii vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste şi la pacienţii cu afectare a funcţiei renale. În timpul creşterii dozei de candesartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Studiile clinice în insuficienţă cardiacă nu includ pacienţii cu creatinină serică > 265 μmol/l (>3 mg/dl).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA*)*
Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.
Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hemodializă
În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocarea receptorului AT_1, ca urmare a reducerii volumului plasmatic şi a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienţii cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan cilexetil trebuie crescută treptat cu atenţie, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

Stenoză a arterei renale
Medicamentele care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniştii receptorului de angiotensină II (AIIRA), pot determina creşterea concentraţiilor plasmatice de uree şi creatinină la pacienţii cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional.

Transplant renal
Există experienţă limitată referitoare la utilizarea de candesartan la pacienţii la care s-a efectuat recent un transplant renal.

Hipotensiune arterială
În timpul tratamentului cu candesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă poate apărea hipotensiunea arterială. De asemenea, hipotensiunea arterială poate să apară la pacienţii hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice.
Este necesară prudenţă la iniţierea tratamentului şi trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

Anestezie şi intervenţie chirurgicală
Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei şi a intervenţiei chirurgicale la pacienţii trataţi cu antagonişti ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă astfel încât poate impune utilizarea de lichide intravenoase şi/sau medicamente vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică şi stenoză de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)
Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenţie deosebită la pacienţii cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar
Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, utilizarea de candesartan nu este recomandată la această categorie de pacienţi.

Hiperkalemie
Utilizarea concomitentă de candesartan şi diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conţin potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau alte medicamente care pot determina creşterea potasemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol), poate duce la creşterea concentraţiei plasmatice de potasiu la pacienţii hipertensivi. Monitorizarea concentraţiei plasmatice de potasiu trebuie efectuată corespunzător.
La pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu candesartan, poate să apară hiperkalemia. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiei plasmatice a potasiului. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economiseşte potasiul (de exemplu, spironolactona) şi cu candesartan nu este recomandată şi trebuie să fie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potenţialelor beneficii şi riscuri.

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 angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de candesartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Atenţionări generale
La pacienţii al căror tonus vascular şi funcţie renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influenţează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficienţă renală acută. Posibilitatea de efecte similare nu poate fi exclusă în cazul administrării de ARAII. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate duce la un infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.
Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potenţat de alte medicamente cu proprietăţi de reducere a tensiunii arteriale, fie că sunt prescrise ca antihipertensive ori pentru alte indicaţii terapeutice.

Sarcina
Tratamentul cu ARAII nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepţia cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Atenţionări cu privire la excipienţi
Acest medicament conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni legate de amlodipină

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azol, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la creşterea semnificativă a expunerii la amlodipină rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificaţia clinică a acestor variaţii ale farmacocineticii poate fi mai pronunţată la vârstnici. Se recomandă monitorizare clinică atentă a pacienţilor şi poate fi necesară ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4
După administrarea concomitentă de inductori cunoscuţi ai CYP3A4, concentraţiile plasmatice ale amlodipinei pot varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea atentă a dozelor atât în timpul cât și după medicaţia concomitentă, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare).

Administrarea amlodipinei cu grepfrut sau cu suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la anumiţi pacienţi, ducând la creşterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)
La animale, după administrarea de verapamil şi administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate fibrilaţie ventriculară letală şi colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienţii susceptibili de hipertermie malignă şi în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul hipotensor al amlodipinei se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu efecte antihipertensive.

În studiile clinice de interacţiune, amlodipina nu a influenţat proprietăţile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinului sau warfarinei.

Tacrolimus
Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

Obiectivul mecanic al inhibitorilor de rapamicină (mTOR)
Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul administrării concomitente cu inhibitorii mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină
Nu au fost efectuate studii de interacţiune cu ciclosporină şi amlodipină la voluntari sănătoşi sau la alte grupe de pacienți, cu excepţia pacienţilor cu transplant renal, la care au fost observate creşteri variabile ale concentraţiei minime de ciclosporină (în medie 0% - 40%). Monitorizarea concentraţiei de ciclosporină la pacienţii cu transplant renal care primesc tratament cu amlodipină trebuie luată în considerare, şi reducerea dozei de ciclosporină trebuie efectuată după cum este necesar.

Simvastatină
Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a dus la creşterea cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu simvastatina în monoterapie. Trebuie limitată doza zilnică de simvastatină la 20 mg la pacienţii în tratament cu amlodipină.

Interacţiuni legate de candesartan

Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi funcţia renală afectată (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu
În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice de litiu şi ale toxicităţii litiului. Un efect similar poate să apară în cazul utilizării ARAII. Utilizarea concomitentă a candesartanului cu litiu nu este recomandată. Dacă această utilizare concomitentă se dovedeşte a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice de litiu.

AINS
Când se administrează ARAII concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g pe zi) şi AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.
Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII şi AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcţiei renale, incluzând o posibilă insuficienţă renală acută şi o creştere a potasemiei, mai ales la pacienţii cu disfuncţie renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauţie, mai ales la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi corespunzător şi trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiei renale după începerea tratamentului concomitent şi periodic după aceea.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente conţinând potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu şi alte substanţe care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului
Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conţinând potasiu, de substituenţi de sare care conţin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu, heparină) poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice de potasiu. În consecinţă, trebuie realizată monitorizarea strictă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Substanţele active care au fost investigate în studiile clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxinul, contraceptivele orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina şi enalaprilul. Nu au fost identificate interacţiuni semnificative farmacocinetic cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Caramlo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece nu sunt disponibile date şi nu a fost stabilit profilul de siguranţă nici pentru amlodipină, nici pentru candesartan. Utilizarea la începutul sarcinii este recomandată numai în cazurile în care nu există o alternativă terapeutică mai sigură şi când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă şi făt.
Caramlo este contraindicat în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină, din cauza conţinutului de candesartan.

Amlodipină
Siguranţa utilizării amlodipinei la femeile gravide nu a fost stabilită. În studiile efectuate la animale a fost observată toxicitate asupra funcţiei de reproducere în cazul utilizării de doze mari (vezi pct. 5.3).

Candesartan
Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).
Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o uşoară creştere a riscului nu

poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ. Se cunoaşte faptul că expunerea la ARAII în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcţiei renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).
Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului. Nou-născuţii şi sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizaţi în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Alăptarea
Amlodipina se excretă în laptele uman. Proporţia dozei materne primite de către sugari a fost estimată cu un interval interquartilic de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei la sugari nu este cunoscut. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la administrarea candesartanului în timpul alăptării. Prin urmare administrarea Caramlo nu este recomandată în timpul alăptării, fiind de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranţă mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou născuţilor sau prematurilor.

Fertilitatea

Amlodipină
La unii pacienţi trataţi cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potenţial al amlodipinei asupra fertilităţii sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la şobolani au fost observate reacţii adverse asupra fertilităţii la masculi (vezi pct. 5.3).

Candesartan
În studiile efectuate la animale, candesartan cilexetil nu a avut niciun efect advers asupra fertilităţii la şobolani (vezi pct 5.3)

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Caramlo are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Dacă pacienţii care utilizează Caramlo prezintă ameţeală, cefalee, oboseală sau greaţă, capacitatea de a reacţiona poate fi afectată. Se recomandă precauţie, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse raportate anterior la una dintre componentele individuale (amlodipină sau candesartan), pot fi potenţiale reacţii adverse la Caramlo.

Reacţii adverse legate de amlodipină

Rezumatul profilului de siguranţă
Cel mai frecvent raportate reacţii adverse pe durata tratamentului sunt somnolenţă, ameţeli, cefalee, palpitaţii, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greaţă, edeme maleolare, edem şi oboseală.

Următoarele reacţii adverse au fost observate şi raportate în timpul tratamentului cu amlodipină, cu următoarele frecvenţe: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente ((≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile).
În fiecare grup de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacţii alergice
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puţin frecvente	Depresie, tulburări ale dispoziţiei (inclusiv anxietate), insomnie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolenţă, ameţeală, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puţin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezii
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvenţă necunoscută	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere (include diplopie)
Tulburări acustice şi vestibulare	Mai puţin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitaţii
	Mai puțin frecvente	Aritmii (include bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Mai puţin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greaţă, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (include diaree şi constipaţie)
	Mai puţin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Mai puţin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare a pielii, hiperhidroză, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibillitate
	Cu frecvenţă necunoscută	Necroliză epidermică toxică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Edeme maleolare, crampe musculare
	Mai puţin frecvente	Artralgii, mialgii, dorsalgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Mai puţin frecvente	Tulburări de micţiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Impotenţă, ginecomastie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puţin frecvente	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigaţii diagnostice	Mai puţin frecvente	Creştere în greutate, scădere în greutate

*corelate în principal cu colestază.

Reacţii adverse legate de candesartan

Tratamentul hipertensiunii arteriale
În studiile clinice controlate, reacţiile adverse au fost uşoare şi tranzitorii. Incidenţa globală a reacţiilor adverse nu a evidenţiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) şi în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienţi hipertensivi, reacţiile adverse în cazul administrării de candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidenţe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puţin 1% mai mari decât incidenţa în cazul administrării placebo. Conform acestei definiţii, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeli/vertij, cefalee şi infecţie respiratorie.

Tabelul de mai jos prezintă reacţiile adverse din studiile clinice şi experienţa de după punerea pe piaţă. Frecvenţele utilizate în tabelele de la punctul 4.8 sunt: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Infecţie respiratorie
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie şi agranulocitoză
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Ameţeală/vertij, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greaţă, angioedem intestinal
	Cu frecvenţă necunoscută	Diaree
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcţie hepatică anormală sau hepatită

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupţie cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, include insuficienţă renală la pacienţii susceptibili (vezi pct. 4.4)

Rezultate de laborator
În general, nu au existat influenţe clinice importante ale administrării de candesartan asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Ca şi pentru alţi inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-au observat mici scăderi ale valorii hemoglobinei. În general, nu este necesară monitorizarea analizelor de laborator de rutină, la pacienţii care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice de potasiu şi creatinină.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
Nu există experienţă cu privire la supradozajul Caramlo. Principalele manifestări posibile ale unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială marcată şi ameţelile. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilataţie periferică excesivă şi posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată şi, probabil, prelungită, care a evoluat spre şoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

În raportările de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfăşurat fără evenimente.

Abordare terapeutică
Dacă ingestia este recentă, trebuie luată în considerare inducerea vărsăturilor și lavajul gastric. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntari sănătoşi, imediat sau în primele două ore după ingestia de amlodipină 10 mg, reduce rata de absorbţie a amlodipinei. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului de Caramlo necesită susţinere cardiovasculară activă, care include monitorizare frecventă a funcţiei cardiace şi respiratorii, ridicarea extremităţilor şi monitorizarea atentă a volumului fluidelor circulatorii şi a diurezei. Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular şi a tensiunii arteriale, cu condiţia ca utilizarea acestuia să nu fie contraindicată. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică, pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu.

Atât candesartanul cât şi amlodipina nu sunt hemodializabile.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care actionează asupra sistemului renină-angiotensină, antagonişti ai receptorilor angiotensinei II (ARA) şi blocanţi de canale de calciu, codul ATC: C09DB07

Caramlo este o combinaţie în doză fixă de două medicamente antihipertensive cu mecanisme complementare pentru controlul hipertensiunii la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială: amlodipina aparţine clasei de medicamente agoniste ale canalelor de calciu şi candesartanul aparţine clasei de medicamente antagoniste ale angiotensinei II. Combinaţia în doză fixă a acestor substanţe are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât oricare dintre componente administrată singură.

Amlodipina
Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu, din grupa dihidropiridine (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu), inhibând influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul miocardului şi musculaturii vasculare netede.

Mecanismul acţiunii antihipertensive este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.
Mecanismul exact prin care amlodipina îşi exercită efectul antianginos nu este pe deplin cunoscut, însă amlodipina reduce manifestările de etiologie ischemică prin următoarele două acţiuni:

Amlodipina dilată arteriolele periferice şi, astfel, scade rezistenţa periferică sistemică (postsarcina) împotriva căreia funcţionează inima. Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, această reducere a travaliului cardiac determină scăderea consumului de energie şi a necesarului de oxigen la nivelul miocardului.

Mecanismul de acţiune al amlodipinei implică, probabil, şi dilatarea arterelor coronare principale şi a arteriolelor coronare, atât în zonele miocardice indemne, cât şi în cele ischemice. La pacienţii cu spasm arterial coronarian (angină pectorală Prinzmetal sau angină variantă), această vasodilataţie creşte aportul de oxigen la nivelul miocardului.

La pacienţii cu hipertensiune arterială, administrarea zilnică în doză unică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale atât în clinostatism cât şi în ortostatism, timp de 24 de ore. Datorită instalării lente a acţiunii, hipotensiunea arterială acută nu este o caracteristică a administrării de amlodipină.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacţie adversă metabolică sau cu modificări ale concentraţiilor plasmatice ale lipidelor şi, ca urmare, poate fi utilizată la pacienţi cu astm bronşic, diabet zaharat şi gută.

Candesartan
Mecanism de acţiune
Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienţei cardiace şi altor afecţiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei şi leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricţia, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline şi lichidiene şi stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT_1).

Efecte farmacodinamice
Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în substanţa activă, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbţiei din tractul gastro-intestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT_1, legându-se puternic şi disociindu-se lent de receptor. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II şi degradează bradikinina. Nu există niciun efect asupra ECA şi nicio potenţare a bradikininei sau a substanţei P. În studiile clinice controlate care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidenţa tusei a fost mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă şi nu inhibă alţi receptori hormonali sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT_1) în relaţie cu dozele, rezultă din concentraţiile plasmatice crescute de renină, concentraţiile angiotensinei I şi angiotensinei II şi din scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică
Hipertensiunea arterială
În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acţiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenţei sistemice periferice, fără creşterea reflexă a frecvenţei cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială gravă sau exagerată după administrarea primei doze sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În timpul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, în cazul administrării oricărei doze, se obţine, în general, în decurs de patru săptămâni şi se menţine pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adiţional mediu al unei creşteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienţii se aşteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o scădere lentă şi eficientă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferenţe între efectul maxim şi minim obţinut pe durata intervalului dintre administrarea dozelor. Efectul antihipertensiv şi tolerabilitatea candesartanului şi losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-oarbe, efectuate la 1268 pacienţi cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolică/diastolică) a fost 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi şi 10/8,7 mmHg la administrarea a 100 mg losartan potasiu o dată pe zi (diferenţe în scăderea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Atunci când candesartan cilexetil este utilizat împreună cu hidroclorotiazida, efectul de scădere al tensiunii arteriale este aditiv. Un efect antihipertensiv crescut este, de asemenea, observat atunci când candesartan cilexetil este administrat în combinație cu amlodipina și felodipina.

Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect hipertensiv mai puţin pronunţat la pacienţii aparţinând rasei negre (de obicei, populaţie cu concentraţie plasmatică scăzută de renină) decât la pacienţii aparţinând altor rase. Acest lucru este valabil şi în cazul administrării de candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat la 5156 pacienţi cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienţii aparţinând rasei negre faţă de cei aparţinând altor rase (14,4/10,3 mmHg faţă de 19/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Administrarea de candesartan creşte fluxul sanguin renal şi fie nu influenţează, fie creşte rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistenţa vasculară renală şi fracţia de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 şi microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, IÎ 95% 15-42%). În prezent nu există date referitoare la efectul administrării de candesartan cilexetilului asupra progresului nefropatiei diabetice.

Efectele administrării de candesartan cilexetil la doze de 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidităţii şi mortalităţii cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat efectuat la 4937 de pacienţi vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, monitorizaţi pe o durată medie de 3,7 ani (Studiul capacităţii cognitive şi prognosticului la vârstnici). Pacienţilor li s-au administrat candesartan

cilexetil sau placebo împreună cu alte tratamente antihipertensive, utilizate dacă a fost necesar. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan cilexetil şi de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic în ceea ce priveşte criteriul final principal de evaluare, adică evenimentele cardio-vasculare majore(mortalitatea cardio-vasculară, accidentele vasculare cerebrale non-letale şi infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan cilexetil au existat 26,7 evenimente/1000 pacient-ani, faţă de 30 evenimente/1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% IÎ 0,75-1,06, p=0,19).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.
ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.
Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.
Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Legate de Caramlo
Administrarea concomitentă a candesartan și amlodipină nu schimbă proprietățile farmacocinetice în comparație cu administrarea separată.

Absorbţie şi distribuţie

Amlodipină
După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită şi atinge concentraţia plasmatică maximă după 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64% şi 80%: Volumul de distribuţie este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.
Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influenţată de ingestia de alimente.

Candesartan
După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este transformat în substanţa activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluţii orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor

care conţin candesartan comparativ cu aceeaşi soluţie orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variaţii. Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor este de 14%. Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentraţiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creşterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferenţe în funcţie de sex în ceea ce priveşte farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentraţiei plasmatice de candesartan în funcţie de timp (ASC) nu este influenţată în mod semnificativ de consumul de alimente. Candesartanul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuţie al candesartanului este de 0,1 l/kg. Biodisponibilitatea candesartanului nu este influenţată de ingestia de alimente.

Metabolizare şi eliminare

Amlodipină
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore şi este în concordanţă cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporţie mare la nivel hepatic, rezultând metaboliţi inactivi, şi se excretă în urină în proporţie de 10% sub formă nemodificată şi de 60% sub formă de metaboliţi.

Candesartan
Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină şi bilă şi doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacţiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 şi CYP3A4. Pe baza datelor obţinute *in vitro*, nu este de aşteptat apariţia unor interacţiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se acumulează ca urmare a administrării de doze repetate.
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 şi prin secreţie tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat 14C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan şi aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăseşte în materiile fecale sub formă de candesartan şi 10% sub formă de metabolit inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa hepatică
Amlodipină
Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Pacienţii cu insuficienţă hepatică au clearance-ul amlodipinei redus, fapt care duce la un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare crescut şi o creştere a ASC cu aproximativ 40-60 %.

Candesartan
În două studii, ambele incluzând pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, a existat o creştere a valorii medii a ASC pentru candesartan de aproximativ 20% într-un studiu şi de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experienţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Vârstnici
Amlodipină
Timpul necesar pentru realizarea concentraţiei plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienţii tineri şi vârstnici.
Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creştere a ASC şi a timpului de injumătăţire plasmatică prin eliminare la pacienţii vârstnici. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, creşterile ASC şi timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare au fost cele preconizate pentru grupul de vârstă studiat.

Candesartan

La pacienţii vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) C_{max} şi ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu pacienţii tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale şi apariţia reacţiilor adverse sunt similare după administrarea unei doze de candesartan cilexetil la pacienţii tineri şi vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

Insuficienţa renală
Amlodipină
Modificările în concentraţiile plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienţei renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Candesartan
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată C_{max} şi ASC pentru candesartan au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienţii cu insuficienţă renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. $T_{½}$ prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienţii cu insuficienţă renală severă. ASC pentru candesartan, la pacienţii care efectuează şedinţe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Amlodipină
Toxicitatea asupra funcţiei de reproducere
Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani şi şoareci au arătat întârziere a datei naşterii, prelungire a travaliului şi scădere a supravieţuirii puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilităţii
Nu au existat efecte asupra fertilităţii la şobolanii trataţi cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile şi femele timp de 14 zile, înainte de împerechere) la doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la oameni, de 10 mg, exprimată în mg/m^2). Într-un alt studiu efectuat la şobolani, în cadrul căruia masculii de şobolan au fost trataţi cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, cu o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentraţiei plasmatice a hormonului foliculostimulant şi a testosteronului, precum şi scăderea densităţii spermei şi a numărului de spermatide mature şi celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză
La şobolanii şi şoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentraţii calculate să asigure valori ale dozelor de 0,5, 1,25 şi 2,5 mg/kg şi zi nu s-au evidenţiat dovezi de carcinogenitate. Cea mai mare doză administrată (la şoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la şobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m^2) a fost apropriată de doza maximă tolerată pentru şoareci, dar nu şi pentru şobolani.
Studii de mutagenitate nu au relevat reacţii legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.
*Raportat la un pacient cu greutatea de 50 kg.

Candesartan
S-a observat fetotoxicitate pentru sarcina în stadiile avansate (vezi pct 4.6)
Nu s-a evidenţiat toxicitate sistemică anormală sau asupra organului ţintă, ca urmare a administrării dozelor semnificative clinic.
În studiile preclinice de siguranţă, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor şi asupra parametrilor hematiilor, la şoareci, şobolani, câini şi maimuţe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrite interstiţiale, dilatare tubulară, tubuli bazofilici; concentraţii plasmatice crescute de uree şi creatinină) au fost provocate de candesartan, fiind considerate efecte secundare ale efectului hipotensiv ce duce la alterarea perfuziei renale. În plus, candesartanul produce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost

determinate de acţiunea farmacologică a candesartanului. Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare ca urmare a administrării dozelor terapeutice de candesartan la om este irelevantă. Nu s-a evidențiat efecte carcigenogenetice la candesantan.
Datele din testele de mutagenicitate *in vitro* sau *in vivo*, au indicat absenţa activităţii mutagene sau clastogene pentru candesartan în condiţiile utilizării clinice.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Lactoză monohidrat
Manitol
Amidon de porumb
Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză
Macrogol 8000
Acid stearic
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Doar pentru flacoane:
Termen de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere trasparente din PVC-PE-PVDC/Al
Mărimea ambalajului: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 91 sau 98 de comprimate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (plastic) cu capac cu filet și desicant integrat în centrul capacului, închis cu un strat de carton, conținând 28 sau 84 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

15399/2024/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2019
Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026