

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caramlo 16 mg/5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 81,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la bej deschis, marcate cu "16" pe o față și cu "5" pe cealaltă față. Comprimatul are diametrul de  $8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$ .

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Caramlo este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu amlodipină și candesartan administrate concomitent în aceleași doze.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Pacienții trebuie să utilizeze concentrația corespunzătoare cu tratamentul administrat anterior.

Pentru dozele uzuale sunt disponibile diferite concentrații ale acestui medicament.

O doză zilnică de candesartan cilexetil 16 mg și 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 și peste)*

Se recomandă prudență atunci când este necesară creșterea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Insuficiență hepatică*

Nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

Caramlo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții cu sindrom de coleastăz (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.2).

*Insuficiență renală*

Nu este necesară modificarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (cu un clearance al creatininei > 15 ml/min, vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului și creatininei la pacienții cu insuficiență renală moderată.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Caramlo la copii și adolescenți 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 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, derivați de dihidropiridine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc, care include șocul cardiogen.
- Obstrucția căii de ejeție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad înalt).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și/sau sindrom de colestază.
- Administrarea concomitentă a Caramlo cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Amlodipină

Siguranța și eficacitatea utilizării amlodipinei în timpul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

#### *Insuficiență cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Un studiu de lungă durată, controlat cu placebo, care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele III și IV clasificarea NYHA) a arătat o incidență crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienților tratați 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 precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

#### *Insuficiență hepatică*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite încă recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza cea mai mică din intervalul de doze terapeutice și se recomandă precauție, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici, se recomandă precauție în cazul creșterii dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze uzuale. Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

#### Candesartan

### *Insuficiență renală*

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcției renale pot fi anticipate la pacienții susceptibili tratați cu candesartan.

Atunci când se utilizează candesartan la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal ( $Cl_{\text{creatinină}} < 15$  ml/min). La acești pacienți doza de candesartan trebuie crescută cu precauție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu afectare a funcției renale. În timpul creșterii dozei de candesartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Studiile clinice în insuficiență cardiacă nu includ pacienții cu creatinină serică  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ( $> 3$  mg/dl).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### *Hemodializă*

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocarea receptorului AT<sub>1</sub>, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan cilexetil trebuie crescută treptat cu atenție, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

### *Stenoză a arterei renale*

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (AIIRA), pot determina creșterea concentrațiilor plasmaticice de uree și creatinină la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional.

### *Transplant renal*

Există experiență limitată referitoare la utilizarea de candesartan la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal.

### *Hipotensiune arterială*

În timpul tratamentului cu candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă poate apărea hipotensiunea arterială. De asemenea, hipotensiunea arterială poate să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice.

Este necesară prudență la inițierea tratamentului și trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

### *Anestezie și intervenție chirurgicală*

Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei și a intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști 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 și/sau medicamente vasopresoare.

### *Stenoză de valvă aortică și stenoză de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)*

Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenție deosebită la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### *Hiperaldosteronism primar*

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

### *Hiperkalemie*

Utilizarea concomitentă de candesartan și diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea potasemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol), poate duce la creșterea concentrației plasmatice de potasiu la pacienții hipertensivi. Monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu candesartan, poate să apară hiperkalemia. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și cu candesartan nu este recomandată și trebuie să fie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

### *Atenționări generale*

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influențează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență 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 pacienții 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 potențat de alte medicamente cu proprietăți de reducere a tensiunii arteriale, fie că sunt prescrise ca antihipertensive ori pentru alte indicații terapeutice.

### *Sarcina*

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

### *Atenționări cu privire la excipienți*

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni legate de amlodipină

#### *Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei*

#### Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azol, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la vârstnici. Se recomandă monitorizare clinică atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozei.

### Inductori ai CYP3A4

După administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrațiile plasmaticice 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 medicația 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 anumiți pacienți, ducând la creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

### Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asocieri cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și 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 interacțiune, amlodipina nu a influențat proprietățile 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 interacțiune cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației minime de ciclosporină (în medie 0% - 40%). Monitorizarea concentrației de ciclosporină la pacienții cu transplant renal care primesc tratament cu amlodipină trebuie luată în considerare, și 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 creșterea cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu simvastatina în monoterapie. Trebuie limitată doza zilnică de simvastatină la 20 mg la pacienții în tratament cu amlodipină.

### Interacțiuni legate de candesartan

#### Blocada duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Litiu

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatică de litiu și ale toxicității 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 dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatică 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) și AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

### Diuretice care economisesc potasiul, suplimente conținând potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu și alte substanțe care pot crește concentrația plasmatică a potasiului

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conținând potasiu, de substituenți de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică de potasiu. În consecință, trebuie realizată monitorizarea strictă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Caramlo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece nu sunt disponibile date și nu a fost stabilit profilul de siguranță nici pentru amlodipină, nici pentru candesartan. Utilizarea la începutul sarcinii este recomandată numai în cazurile în care nu există o alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Caramlo este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, din cauza conținutului de candesartan.

### Amlodipină

Siguranța utilizării amlodipinei la femeile gravide nu a fost stabilită. În studiile efectuate la animale a fost observată toxicitate asupra funcției 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 și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 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 ușoară creștere 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 excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență 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 funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Amlodipina se excretă în laptele uman. Proporția 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 informații 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 siguranță mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou născuților sau prematurilor.

#### Fertilitatea

##### Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

##### Candesartan

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

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Caramlo are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care utilizează Caramlo prezintă amețeală, cefalee, oboseală sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse raportate anterior la una dintre componentele individuale (amlodipină sau candesartan), pot fi potențiale reacții adverse la Caramlo.

##### Reacții adverse legate de amlodipină

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pe durata tratamentului sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greață, edeme maleolare, edem și oboseală.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu amlodipină, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperglicemie

Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Depresie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), insomnie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență, amețeală, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, paretezii
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvență necunoscută	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere (include diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Aritmii (include bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (include diaree și constipație)
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edeme maleolare, crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgiile, mialgiile, dursalgie



Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puțin frecvente	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere în greutate, scădere în greutate

\*corelate în principal cu colestază.

### Reacții adverse legate de candesartan

#### *Tratamentul hipertensiunii arteriale*

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse nu a evidențiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse în cazul administrării de candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mari decât incidența în cazul administrării placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeli/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Frecvențele utilizate în tabelele de la punctul 4.8 sunt: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatică	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețelă/vertij, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie

Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, include insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)
--	-------------	--

#### *Rezultate de laborator*

În general, nu au existat influențe clinice importante ale administrării de candesartan asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Ca și pentru alți 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 pacienții care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche de potasiu și creatinină.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență cu privire la supradozajul Caramlo. Principalele manifestări posibile ale unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială marcată și amețelile. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, care a evoluat spre șoc 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 desfășurat 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 sănătoși, imediat sau în primele două ore după ingestia de amlodipină 10 mg, reduce rata de absorbție a amlodipinei. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului de Caramlo necesită susținere cardiovasculară activă, care include monitorizare frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și monitorizarea atentă a volumului fluidelor circulatorii și a diurezei. Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția 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 și amlodipina nu sunt hemodializabile.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA) și blocanți de canale de calciu, codul ATC: C09DB07

Caramlo este o combinație în doză fixă de două medicamente antihipertensive cu mecanisme complementare pentru controlul hipertensiunii la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de medicamente agoniste ale canalelor de calciu și candesartanul aparține clasei de medicamente antagoniste ale angiotensinei II. Combinația în doză fixă a acestor substanțe 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 și musculaturii vasculare netede.

Mecanismul acțiunii antihipertensive este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.

Mecanismul exact prin care amlodipina își exercită efectul antianginos nu este pe deplin cunoscut, însă amlodipina reduce manifestările de etiologie ischemică prin următoarele două acțiuni:

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

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

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

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și, ca urmare, poate fi utilizată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

### Candesartan

#### *Mecanism de acțiune*

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT<sub>1</sub>).

#### *Efecte farmacodinamice*

Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în substanța activă, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT<sub>1</sub>, legându-se puternic și disociindu-se lent de receptor. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinina. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau a substanței P. În

studiile clinice controlate care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu inhibă alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) în relație cu dozele, rezultă din concentrațiile plasmatică crescute de renină, concentrațiile angiotensinei I și angiotensinei II și din scăderea concentrației plasmatică 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. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței sistemice periferice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipertensiune 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 obține, în general, în decurs de patru săptămâni și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu al unei creșteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienți se așteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o scădere lentă și eficiență a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferențe între efectul maxim și minim obținut pe durata intervalului dintre administrarea dozelor. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orbe, efectuate la 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și 10/8,7 mmHg la administrarea a 100 mg losartan potasiu o dată pe zi (diferențe 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 puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre (de obicei, populație cu concentrație plasmatică scăzută de renină) decât la pacienții aparținând altor rase. Acest lucru este valabil și în cazul administrării de candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat la 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții aparținând rasei negre față de cei aparținând altor rase (14,4/10,3 mmHg față de 19/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Administrarea de candesartan crește fluxul sanguin renal și fie nu influențează, fie crește rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, Î 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 morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat efectuat la 4937 de pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, monitorizați pe o durată medie de 3,7 ani (Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici). Pacienților 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 și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență

semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, adică evenimentele cardio-vasculare majore (mortalitatea cardio-vasculară, accidentele vasculare cerebrale non-letale și infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan cilexetil au existat 26,7 evenimente/1000 pacient-ani, față de 30 evenimente/1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% ÎI 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) și 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 și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți 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 pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și 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 și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției 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 Proprietăți farmacocinetice

### Legate de Caramlo

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

### Absorbție și distribuție

#### *Amlodipină*

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

#### *Candesartan*

După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este transformat în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor care conțin candesartan comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor este de 14%. Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile

plasmatice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice de candesartan în funcție de timp (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente. Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg. Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de ingestia de alimente.

### Metabolizare și eliminare

#### Amlodipină

Tempul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi, și se excretă în urină în proporție de 10% sub formă nemodificată și de 60% sub formă de metaboliți.

#### Candesartan

Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacțiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu este de așteptat apariția unor interacțiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Tempul de înjumătățire 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 și prin secreție tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat 14C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### Insuficiența hepatică

##### Amlodipină

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei redus, fapt care duce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare crescut și o creștere a ASC cu aproximativ 40-60 %.

##### Candesartan

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

#### Vârstnici

##### Amlodipină

Tempul necesar pentru realizarea concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și vârstnici.

Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cele preconizate pentru grupul de vârstă studiat.

##### Candesartan

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

### *Insuficiența renală*

#### Amlodipină

Modificările în concentrațiile plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

#### Candesartan

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată  $C_{max}$  și ASC pentru candesartan au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%.  $T_{1/2}$  prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC pentru candesartan, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Amlodipină

##### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere*

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a datei nașterii, prelungire a travaliului și scădere a supraviețuirii puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### *Afectarea fertilității*

Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și 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<sup>2</sup>). Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați 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 concentrației plasmatice a hormonului foliculostimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

##### *Carcinogeneză, mutageneză*

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure valori ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi nu s-au evidențiat dovezi de carcinogenitate. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au relevat reacții 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 evidențiat toxicitate sistemică anormală sau asupra organului țintă, ca urmare a administrării dozelor semnificative clinic.

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor și asupra parametrilor hematiilor, la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrite interstițiale, dilatare tubulară, tubuli bazofilici; concentrații plasmatice crescute de uree și 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 acțiunea farmacologică a candesartanului. Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare ca urmare a administrării dozelor terapeutice de candesartan la om este irelevantă. Nu s-a evidențiat efecte carcinogenetice la candesartan.

Datele din testele de mutagenicitate *in vitro* sau *in vivo*, au indicat absența activității mutagene sau clastogene pentru candesartan în condițiile utilizării clinice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15399/2024/01-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

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



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024