

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caramlo (8 + 5) mg δισκία
Caramlo (16 + 10) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Caramlo (8 + 5) mg: Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg καντεσαρτάνης κυλεξετίλης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Caramlo (16 + 10) mg: Κάθε δισκίο περιέχει 16 mg καντεσαρτάνης κυλεξετίλης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Μονοϋδρική λακτόζη

Caramlo (8 + 5) mg: Κάθε δισκίο περιέχει 60,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Caramlo (16 + 10) mg: Κάθε δισκίο περιέχει 121,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Caramlo (8 + 5) mg: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία, με διάμετρο περίπου 6 mm χαραγμένα με την ένδειξη «8» στη μία πλευρά και την ένδειξη «5» στην άλλη πλευρά.

Caramlo (16 + 10) mg: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία, με διάμετρο περίπου 8 mm, με διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές, χαραγμένα με την ένδειξη «16 16» στη μία πλευρά και την ένδειξη «10 10» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Caramlo ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με αμλοδιπίνη και καντεσαρτάνη χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την περιεκτικότητα που αντιστοιχεί στην προηγούμενη θεραπεία τους.

Για τις συνήθεις δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος διατίθενται διαφορετικές περιεκτικότητες.

Η ημερήσια δόση των 8 mg καντεσαρτάνης κυλεξετίλης και 5 mg αμλοδιπίνης χορηγείται ως 1 δισκίο Caramlo των (8 + 5) mg.

Η ημερήσια δόση των 16 mg καντεσαρτάνης κυλεξετίλης και 10 mg αμλοδιπίνης χορηγείται ως 2 δισκία Caramlo των (8 + 5) mg ή 1 δισκίο Caramlo (16 + 10) mg.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της αμλοδιπίνης είναι 10 mg και η μέγιστη ημερήσια δόση της καντεσαρτάνης κυλεξετίλης είναι 32 mg.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Caramlo αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης > 15 ml/min, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Caramlo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, σε παράγωγα διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή υπόταση
- Καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Caramlo με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αναστολές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας.

Ηπατική Δυσλειτουργία

Η ημίσεια ζωή της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις. Ως εκ τούτου, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινάει στο κατώτερο όριο του δοσολογικού εύρους και θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να απαιτείται βραδεία τιτλοποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους η αύξηση της δόσης πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς στις συνήθεις δόσεις. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω διύλισης.

Καντεσαρτάνη

Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως και με άλλους παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, μπορεί να αναμένονται μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας σε επιρρεπείς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καντεσαρτάνη.

Συστήνεται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης ορού όταν η καντεσαρτάνη χρησιμοποιείται σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Σε αυτούς τους ασθενείς η καντεσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά με ενδελεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να περιλαμβάνει περιοδικές αξιολογήσεις της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κατά την τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου ορού. Σε κλινικές μελέτες της καρδιακής ανεπάρκειας δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 265 \text{ μmol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης

χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Αιμοδιύλιση

Κατά τη διάρκεια της διύλισης η αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στον αποκλεισμό του υποδοχέα AT₁ ως αποτέλεσμα του μειωμένου όγκου πλάσματος και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ως εκ τούτου, η καντεσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά με ενδεδειγμένη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII), μπορεί να αυξήσουν την ουρία αίματος και την κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με αμφίπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρη νεφρό.

Μεταμόσχευση νεφρού

Υπάρχει περιορισμένη κλινική τεκμηρίωση αναφορικά με τη χρήση της καντεσαρτάνης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Υπόταση

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καντεσαρτάνη. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε υπερτασικούς ασθενείς με μείωση ενδαγγειακού όγκου, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας και να καταβάλλονται προσπάθειες διόρθωσης της υποογκαιμίας.

Αναισθησία και χειρουργική επέμβαση

Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να εμφανιστεί υπόταση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Πολύ σπάνια, η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή ώστε να απαιτείται η χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας (υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια)

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικώς δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της καντεσαρτάνης δεν συνιστάται στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση της καντεσαρτάνης με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ., ηπαρίνη, κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου ορού σε υπερτασικούς ασθενείς. Θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση του καλίου, κατά περίπτωση. Μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν θεραπεία με καντεσαρτάνη. Συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος του καλίου ορού. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός ενός αναστολέα του ΜΕΑ, ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού (π.χ. σπιρονολακτόνη) και της καντεσαρτάνης και θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης των δυνητικών οφελών και κινδύνων.

Γενικές πληροφορίες

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων με ΑΥΑΠ. Όπως συμβαίνει με οποιονδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες μείωσης της αρτηριακής πίεσης, ανεξαρτήτως από το αν αυτά έχουν συνταγογραφηθεί ως αντιυπερτασικά ή για άλλες ενδείξεις.

Κύηση

Οι ΑΥΑΠ δεν πρέπει να ξεκινούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη, η οποία να έχει καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Προειδοποιήσεις σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την αμλοδιπίνη

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διακυμάνσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Με τη συγχρόνηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαίτερα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης μαζί με γκρέιφρουτ ή χυμό γκρέιφρουτ καθώς σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Δαντρολένη (έγχυση)

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολένης σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται αποφυγή της συγχρόνησης αναστολέων των διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι δράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης προστίθενται στις δράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αντιπερτασικές ιδιότητες.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης .

Τακρόλιμους

Υπάρχει κίνδυνος αύξησης των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα, όταν συγχωρηγείται με αμλοδιπίνη. Για να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή που βρίσκεται υπό θεραπεία με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους, εάν χρειαστεί.

Μηχανιστικός στόχος των αναστολέων ραπαμυκίνης (mTOR)

Οι αναστολείς mTOR όπως το σιρόλιμους, το τεμισιρόλιμους και το εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

Κυκλοσπορίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς, εξαιρούμενων των ασθενών με μεταμόσχευση

νεφρού, στους οποίους παρατηρήθηκαν διάφορα επίπεδα αύξησης (κατά μέσο όρο 0% - 40%) της συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, που λαμβάνουν αμιλοδιπίνη και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται όπως απαιτείται.

Σιμβαστατίνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμιλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε 77% αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μεμονωμένα. Συνιστάται περιορισμός της δόσης σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιλοδιπίνη.

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την καντεσαρτάνη

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και αναστολέων του MEA. Παρόμοια επίδραση μπορεί να εμφανιστεί και με τους ΑΥΑΠ. Δεν συνιστάται η χρήση της καντεσαρτάνης μαζί με λίθιο. Εάν κριθεί απαραίτητη η χορήγηση του συνδυασμού, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

ΜΣΑΦ

Μπορεί να παρουσιαστεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ΑΥΑΠ με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ).

Όπως συμβαίνει και με τους αναστολείς του MEA, η ταυτόχρονη χρήση ΑΥΑΠ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου ορού, ειδικά σε ασθενείς με κακή προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά μετέπειτα.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου

Η ταυτόχρονη χρήση με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ., ηπαρίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα

του καλίου. Θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση του καλίου, κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες που έχουν ερευνηθεί σε κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής περιλαμβάνουν την υδροχλωροθειαζίδη, τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (δηλ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), τη γλιβενκλαμίδη, τη νιφεδιπίνη και την εναλαπρίλη. Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Caramlo δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης καθώς δεν διατίθενται δεδομένα και το προφίλ ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί για την αμλοδιπίνη και την καντεσαρτάνη. Η χρήση στα πρώιμα στάδια της κύησης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η νόσος ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Το Caramlo αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης λόγω της καντεσαρτάνης που περιέχει.

Αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Καντεσαρτάνη

Η χρήση των ΑΥΑΠ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΠ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι πειστικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ΑΥΑΠ, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν και για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται αναγκαία, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη, η οποία να έχει τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με ΑΥΑΠ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΠ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ΑΥΑΠ έλαβε χώρα μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν ΑΥΑΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της καντεσαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Caramlo κατά τη διάρκεια του θηλασμού και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Αμλοδιπίνη

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

Καντεσαρτάνη

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η καντεσαρτάνη κυλεξετίλη δεν είχε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα στους αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Caramlo έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς που παίρνουν Caramlo πάσχουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, μπορεί να επηρεαστεί η ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με καθένα από τα επιμέρους συστατικά (αμλοδιπίνη ή καντεσαρτάνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Caramlo.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την αμλοδιπίνη

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα των αστραγάλων, οίδημα και κόπωση.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη θεραπεία με αμλοδιπίνη με τις εξής συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Κατάθλιψη, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται το άγχος), αϋπνία
	Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
	Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
	Πολύ σπάνιες	Υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια
	Μη γνωστές	Εξωπυραμидική διαταραχή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβάνεται η διπλωπία)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κοιλιακής μαρμαρυγής)
	Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έξαψη
	Όχι συχνές	Υπόταση
	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Βήχας, ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβάνεται η διάρροια και η δυσκοιλιότητα)
	Όχι συχνές	Έμετος, ξηροστομία
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των σύλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke,

		φωτοευαισθησία
	Μη γνωστές	Τοπική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οίδημα αστραγάλου, μυϊκές κράμπες
	Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα
	Συχνές	Κόπωση, εξασθένιση
	Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

*συνάδει κυρίως με χολόσταση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την καντεσαρτάνη

Αντιμετώπιση της υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε κάποια συσχέτιση με τη δόση ή την ηλικία. Οι αποσύρσεις από τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες με την καντεσαρτάνη κυλεξετίλη (3,1%) και το εικονικό φάρμακο (3,2%).

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών υπερτασικών ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με την καντεσαρτάνη κυλεξετίλη ορίστηκαν με βάση την τουλάχιστον κατά 1% υψηλότερη επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων με την καντεσαρτάνη κυλεξετίλη σε σύγκριση με την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο. Με τον ορισμό αυτό, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία και λοίμωξη του αναπνευστικού.

Στον πίνακα παρακάτω παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία. Οι συχνότητες που χρησιμοποιήθηκαν στους πίνακες σε ολόκληρη την παράγραφο 4.8 είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ σπάνιες	Ναυτία
	Μη γνωστές	Διάρροια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της καντεσαρτάνης στις συνήθεις εργαστηριακές μεταβλητές. Όπως και με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχουν παρατηρηθεί μικρές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης. Συνήθως δεν είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των εργαστηριακών μεταβλητών για ασθενείς που λαμβάνουν καντεσαρτάνη κυλεξετίλη. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης ορού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Caramlo. Το κυριότερο σύμπτωμα της υπερδοσολογίας με καντεσαρτάνη είναι ενδεχομένως η έντονη υπόταση με ζάλη. Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και, ενδεχομένως, σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Σπάνια έχει αναφερθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εκδηλωθεί με καθυστερημένη έναρξη (24-48 ώρες μετά την κατάποση) και απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη ως συνέπεια της υπερδοσολογίας αμλοδιπίνης. Έγκαιρα μέτρα ανάνηψης (συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης με υγρά) για τη διατήρηση της αιμάτωσης και της καρδιακής παροχής μπορεί να λειτουργήσουν ως παράγοντες επίσπευσης.

Σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών υπερδοσολογίας με καντεσαρτάνη (έως 672 mg καντεσαρτάνης κυλεξετίλης) η ανάρρωση των ασθενών έγινε χωρίς εμφάνιση συμβάντων.

Αντιμετώπιση

Εάν η κατάποση έγινε πρόσφατα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόκλησης εμέτου ή διενέργειας πλύσης στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά τη λήψη 10 mg αμλοδιπίνης ή έως και δύο ώρες μετά από αυτήν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει σημαντικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης. Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με Caramlo απαιτεί την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της παραγωγής ούρων. Ένα αγγειοσυσταλτικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές όσον αφορά την προσπάθεια να αντιστραφούν οι επιδράσεις της αναστολής των διαύλων ασβεστίου.

Τόσο η καντεσαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη δεν είναι πιθανό να απομακρυνθούν μέσω αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου
Κωδικός ATC: C09DB07

Το Caramlo συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ενώσεις με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών του ασβεστίου και η καντεσαρτάνη στην κατηγορία των ανταγωνιστών

της αγγειοτενσίνης II. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της ροής ιόντων ασβεστίου της διυδροπυριδινικής ομάδας (βραδύς αναστολέας των διαύλων ή ανταγωνιστής των ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ.

Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην άμεση χάλαση του λείου αγγειακού μυ. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αμλοδιπίνη ανακουφίζει από τη στηθάγχη δεν έχει καθοριστεί πλήρως, αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο μέσω των ακόλουθων δύο δράσεων:

Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια και, επομένως, μειώνει την ολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο) ενάντια στην οποία λειτουργεί η καρδιά. Δεδομένου ότι η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, αυτή η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας στο μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο.

Στο μηχανισμό δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς περιλαμβάνεται επίσης η διάταση των κύριων στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριδίων τόσο και φυσιολογικές όσο και στις ισχαιμικές περιοχές. Αυτή η διάταση αυξάνει την μυοκαρδιακή παροχή οξυγόνου σε ασθενείς με σπασμό στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη τύπου Prinzmetal ή ασταθής στηθάγχη).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η άπαξ ημερησίως χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όρθια και καθιστή θέση καθ' όλο το 24-ωρο. Λόγω της αργής έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στο μεταβολισμό ή με μεταβολές των υγρών του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Καντεσαρτάνη

Μηχανισμός δράσης

Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε άλλες καρδιοαγγειακές διαταραχές. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπερτροφίας και της βλάβης των οργάνων-στόχων. Οι κύριες επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II στην φυσιολογία, όπως η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της αλδοστερόνης, η ρύθμιση της ομοιόστασης άλατος και ύδατος και η διέγερση της κυτταρικής ανάπτυξης μεσολαβούνται από τον υποδοχέα τύπου 1 (AT₁).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καντεσαρτάνη κυλεξετίλη είναι ένα προφάρμακο κατάλληλο για από στόματος χρήση. Μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία καντεσαρτάνη, μέσω της υδρόλυσης του εστέρα κατά την απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η καντεσαρτάνη είναι ένας AYAPI, εκλεκτικός για τους υποδοχείς AT₁, ο οποίος συνδέεται ισχυρά με τον υποδοχέα και αποσυνδέεται βραδέως από αυτόν. Δεν έχει δράση αγωνιστή.

Η καντεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ και αποδομεί τη βραδυκινίνη. Δεν υπάρχει επίδραση στο ΜΕΑ και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας Ρ. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σύγκρισης της καντεσαρτάνης με αναστολείς του ΜΕΑ, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν καντεσαρτάνη κυλεξετίλη. Η καντεσαρτάνη δεν συνδέεται ή δεν αναστέλλει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΤ₁) οδηγεί σε σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης στο πλάσμα, των επιπέδων της αγγειοτενσίνης Ι και της αγγειοτενσίνης ΙΙ και μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπέρταση

Στην υπέρταση η καντεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η αντιυπερτασική δράση οφείλεται στη μειωμένη συστηματική περιφερική αντίσταση, χωρίς αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Δεν υπάρχουν ενδείξεις σοβαρής ή υπερβολικής υπότασης της πρώτης δόσης ή φαινομένου αναπήδησης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά την εφάπαξ χορήγηση καντεσαρτάνης κυλεξετίλης, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται γενικά μέσα σε 2 ώρες. Με τη συνεχή θεραπεία, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση γενικώς επιτυγχάνεται εντός τεσσάρων εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση, η μέση πρόσθετη επίδραση της αύξησης της δόσης από 16 mg σε 32 mg άπαξ ημερησίως ήταν μικρή. Λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ατόμων, σε ορισμένους ασθενείς αναμένεται επίδραση μεγαλύτερη από το μέσο όρο. Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καντεσαρτάνη κυλεξετίλη παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης σε διάστημα 24 ωρών με μικρή διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης επίδρασης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης των δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση και η ανοχή της καντεσαρτάνης και της λοσαρτάνης συγκρίθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες σε συνολικά 1.268 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Η κατώτατη μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) ήταν 13,1/10,5 mmHg με την καντεσαρτάνη κυλεξετίλη 32 mg χορηγούμενη άπαξ ημερησίως και 10,0/8,7 mmHg με την άπαξ ημερησίως χορήγηση καλιούχου λοσαρτάνης 100 mg (διαφορά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Όταν η καντεσαρτάνη κυλεξετίλη χρησιμοποιείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση στην αρτηριακή πίεση είναι αθροιστική. Έχει παρατηρηθεί επίσης μία αυξημένη αντιυπερτασική δράση όταν η καντεσαρτάνη κυλεξετίλη συνδυάζεται με αμλοδιπίνη ή φελοδιπίνη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν λιγότερο έντονη αντιυπερτασική δράση σε μαύρους ασθενείς (συνήθως πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη) σε σύγκριση με μη μαύρους ασθενείς. Το ίδιο ισχύει και για την καντεσαρτάνη. Σε μία ανοικτή μελέτη κλινική εμπειρίας σε 5.156 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καντεσαρτάνη ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους μαύρους σε σχέση με τους μη μαύρους ασθενείς (14,4/10,3 mmHg έναντι 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Η καντεσαρτάνη αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή και είτε δεν έχει επίδραση είτε αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης ενώ μειώνονται η νεφρική αγγειακή αντίσταση και το κλάσμα διήθησης. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η αντυπερτασική θεραπεία με καντεσαρτάνη κυλεξετίλη μείωσε την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης, μέση τιμή 30%, 95% CI 15-42%). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της καντεσαρτάνης στη εξέλιξη σε διαβητική νεφροπάθεια.

Οι επιδράσεις της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καντεσαρτάνης κυλεξετίλης 8-16 mg (μέση δόση 12 mg), στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με 4.937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70-89 ετών, το 21% ηλικίας 80 ετών ή άνω) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 3,7 ετών (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν καντεσαρτάνη κυλεξετίλη ή εικονικό φάρμακο, με προσθήκη άλλης αντυπερτασικής θεραπείας κατά περίπτωση. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο, τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιαγγειακή θνητότητα, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Παρατηρήθηκαν 26,7 συμβάντα 1.000 ασθενείς-έτη στην ομάδα της καντεσαρτάνης έναντι των 30,0 επεισοδίων ανά 1.000 ασθενείς-έτη στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89, 95%CI 0,75 έως 1,06, p=0,19).

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Αμλοδιπίνη

Μετά την από στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα να επιτυγχάνονται μεταξύ 6-12 ωρών μετά από τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το 97,5% περίπου της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Καντεσαρτάνη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η καντεσαρτάνη κυλεξετίλη μετατρέπεται στη δραστική ουσία καντεσαρτάνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης είναι περίπου 40% μετά την από στόματος χορήγηση διαλύματος καντεσαρτάνης κυλεξετίλης. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος σε μορφή δισκίου σε σύγκριση με το αντίστοιχο πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34% με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Ως εκ τούτου, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου είναι 14%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) επιτυγχάνεται σε 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η αύξηση των συγκεντρώσεων της καντεσαρτάνης στον ορό είναι γραμμική σε συνάρτηση με την αύξηση των δόσεων στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές στη φαρμακοκινητική της καντεσαρτάνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στον ορό -χρόνου (AUC) της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή. Η καντεσαρτάνη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της καντεσαρτάνης είναι 0,1 l/kg.

Η βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός/αποβολή

Αμλοδιπίνη

Η ημίσεια ζωής τελικής αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και είναι σε συμφωνία με την άπαξ ημερησίως χορήγηση της δόσης. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, με το 10% της αρχικής ένωσης και το 60% των μεταβολιτών να απεκκρίνονται στα ούρα.

Καντεσαρτάνη

Η καντεσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία μέσω των ούρων και της χολής και μόνο σε ελάχιστο βαθμό μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Οι διαθέσιμες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν υποδεικνύουν επίδραση στο CYP2C9 και το CYP3A4. Βάσει δεδομένων *in vitro*, δεν αναμένεται να παρουσιαστεί αλληλεπίδραση *in vivo* με φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τα ισοένζυμα του P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4. Η τελική ημίσεια ζωή της καντεσαρτάνης είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η ολική κάθαρση της καντεσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg και η νεφρική κάθαρση περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική αποβολή της καντεσαρτάνης πραγματοποιείται μέσω πειραματικής διήθησης και ενεργού σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση δόσης καντεσαρτάνης κυλεξετίλης σεσημασμένης με ^{14}C , περίπου το 26% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως καντεσαρτάνη και το 7% ως ανενεργός μεταβολίτης, ενώ περίπου το 56% της δόσης ανακτάται στα κόπρανα ως καντεσαρτάνη και το 10% ως ανενεργός μεταβολίτης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Αμλοδιπίνη

Διατίθενται πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση αμλοδιπίνης γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη ημίσεια ζωή και αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου.

Καντεσαρτάνη

Σε δύο μελέτες, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε αύξηση της μέσης AUC της καντεσαρτάνης κατά περίπου 20% στη μία μελέτη και 80% στην άλλη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Αμλοδιπίνη

Ο χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, οδηγώντας σε αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν όπως αναμενόταν για την ηλικιακή ομάδα ασθενών που μελετήθηκε.

Καντεσαρτάνη

Στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξάνονται κατά περίπου 50% και 80%, αντίστοιχα σε σύγκριση με νέους ασθενείς. Η ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων, ωστόσο, είναι παρόμοιες μετά τη χορήγηση μίας δεδομένης δόσης καντεσαρτάνης σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Αμλοδιπίνη

Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω διύλισης.

Καντεσαρτάνη

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξήθηκε κατά τη διάρκεια χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων κατά περίπου 50% και 70%, αντίστοιχα, αλλά η $t_{1/2}$ δεν μεταβλήθηκε σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι αντίστοιχες μεταβολές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περίπου 50% και 110%, αντίστοιχα. Η τελική $t_{1/2}$ της καντεσαρτάνης ήταν περίπου διπλάσια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC της καντεσαρτάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές υψηλότερες σε σχέση με τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο βάσει mg/kg.

Ελάττωση της γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε αμλοδιπίνη (αρσενικά για 64 ημέρες και θηλυκά 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο των 10 mg βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με τη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Η χορήγηση αμλοδιπίνης στην τροφή σε αρουραίους και ποντίκια για χρονικό διάστημα δύο ετών, σε συγκεντρώσεις οι οποίες υπολογίστηκαν προκειμένου να παρέχουν ημερήσια δοσολογικά επίπεδα των 0,5, 1,25, και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν κατέδειξε στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς όμοια με, και για τους αρουραίους δύο φορές* υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο επιδράσεις στα επίπεδα των γονιδίων ή των χρωμοσωμάτων.

*Με βάση το σωματικό βάρος ασθενούς 50 kg

Καντεσαρτάνη

Έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα κατά τα όψιμα στάδια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Δεν υπήρχαν στοιχεία μη φυσιολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα-στόχους σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια, υψηλές δόσεις καντεσαρτάνης σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους επηρέασαν τους νεφρούς και τις παραμέτρους των κυττάρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση στις παραμέτρους των κυττάρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Η καντεσαρτάνη προκάλεσε επιδράσεις στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, διάταση των νεφρικών σωληναρίων, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα), οι οποίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υποτασικής δράσης που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Επιπλέον, η καντεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Οι μεταβολές αυτές θεωρήθηκε ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις της καντεσαρτάνης στον άνθρωπο, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει σημασία.

Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογένεσης με την καντεσαρτάνη.

Δεδομένα από δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η καντεσαρτάνη δεν έχει μεταλλαξιογόνες ή κλαστογόνες δράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Άμυλο αραβοσίτου
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/PE/PVDC//Alu
Μέγεθος συσκευασίας: 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Prague 10,
Τσεχική Δημοκρατία
Τηλεφωνικό Κέντρο Ελλάδας:
Τηλ: +30 211 198 7510
e-mail: PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Caramlo (8 + 5) mg: 2926/20-01-2021

Caramlo (16 + 10) mg: 2927/20-01-2021

Κύπρος:

Caramlo (8 + 5) mg: 22063

Caramlo (16 + 10) mg: 22064

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2014 (Ελλάδα)
10 Οκτωβρίου 2014 (Κύπρος)
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιανουαρίου 2021 (Ελλάδα)
27 Ιανουαρίου 2020 (Κύπρος)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03 Ιανουαρίου 2024