

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bilamcar 5 mg + 8 mg cápsulas  
Bilamcar 10 mg + 8 mg cápsulas  
Bilamcar 5 mg + 16 mg cápsulas  
Bilamcar 10 mg + 16 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bilamcar 5 mg + 8 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 8 mg de candesartan cilexetil e 5 mg de amlodipina equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina.

Bilamcar 10 mg + 8 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 8 mg de candesartan cilexetil e 10 mg de amlodipina equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina.

Bilamcar 5 mg + 16 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 16 mg de candesartan cilexetil e 5 mg de amlodipina equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina.

Bilamcar 10 mg + 16 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 16 mg de candesartan cilexetil e 10 mg de amlodipina equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina.

### Excipiente com efeito conhecido

Bilamcar 5 mg + 8 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 101,95 mg de lactose mono-hidratada.

Bilamcar 10 mg + 8 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 211,90 mg de lactose mono-hidratada.

Bilamcar 5 mg + 16 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 203,90 mg de lactose mono-hidratada.

Bilamcar 10 mg + 16 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 203,90 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Cápsula dura

Bilamcar 5 mg + 8 mg cápsulas: Cápsulas de gelatina dura, tamanho 3, com um corpo branco opaco e tampa amarela escura, cheias com grânulos brancos a esbranquiçados.

Bilamcar 10 mg + 8 mg cápsulas: cápsulas de gelatina dura, tamanho 1, com um corpo branco opaco com impressão preta CAN 8 e tampa amarela com impressão preta AML 10, cheias com

grânulos brancos a esbranquiçados.

Bilamcar 5 mg + 16 mg cápsulas: cápsulas de gelatina dura, tamanho 1, com um corpo branco opaco, com impressão preta CAN 16 e tampa amarela pálida com impressão preta AML 5, cheias com grânulos brancos a esbranquiçados.

Bilamcar 10 mg + 16 mg cápsulas: cápsulas de gelatina dura, tamanho 1 com um corpo branco opaco e tampa branca opaca, cheias com grânulos brancos a esbranquiçados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Bilamcar está indicado como terapêutica de substituição em doentes adultos com hipertensão essencial, adequadamente controlada com candesartan e amlodipina administrados em simultâneo e com nas mesmas doses.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose diária recomendada de Bilamcar é uma cápsula por dia.

A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. O ajuste da dose, se necessário, deve ser feito com os componentes individuais.

Antes de mudar para Bilamcar, os doentes devem estar controlados com doses estáveis dos componentes individuais, tomados em simultâneo. A dose de Bilamcar deve basear-se nas doses dos componentes individuais da combinação no momento da mudança.

#### Populações especiais

##### Doentes idosos (idade superior a 65 anos)

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos mas é necessária precaução quando há um aumento de dose. A informação limitada está disponível no uso nos pacientes muito idosos.

##### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A monitorização dos níveis de potássio e creatinina é aconselhável em insuficiência renal moderada. Aconselha-se precaução devido à experiência disponível limitada em doentes com insuficiência renal grave ou terminal (Clcr <15 ml/ min) ou em hemodiálise.

Alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão correlacionadas com o estágio de insuficiência renal, portanto, a dosagem usual é recomendada. A amlodipina e o candesartan não são dialisáveis. Ver também secção 4.4.

##### Doentes com insuficiência hepática

Bilamcar está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave ou colestase (secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Recomendações sobre a dose a utilizar em doentes com insuficiência hepática ligeira e moderada não foram estabelecidas pelo que Bilamcar deve ser administrado com precaução.

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Bilamcar em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral.

Bilamcar pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que tome Bilamcar com algum líquido.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos derivados da di-hidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6);
- Compromisso hepático grave e distúrbios obstrutivos biliares e/ou colestase;
- Choque (incluindo choque cardiogénico);
- Hipotensão grave;
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado);
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio, hemodinamicamente instável;
- O uso concomitante de Bilamcar com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Candesartan

#### Gravidez

Os ARAs II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAs II seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para um tratamento anti-hipertensor alternativo, cujo perfil de segurança de utilização na gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAs II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas do recetor da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). Desta forma, o duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno não é recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapêutica para duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Compromisso renal

Como acontece com outros agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas alterações da função renal em doentes suscetíveis tratados com candesartan.

Quando o candesartan é utilizado em doentes hipertensos com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. A

experiência em doentes com compromisso renal muito grave ou em fase terminal é limitada (Clcreatinina < 15 ml/min). Nestes doentes o candesartan cilexetil deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado da monitorização cuidadosa da pressão arterial.

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir avaliações periódicas da função renal, especialmente em doentes idosos com idade igual ou superior a 75 anos e em doentes com compromisso da função renal. Durante o ajuste da dose de o candesartan cilexetil, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio. Os ensaios clínicos na insuficiência cardíaca não incluíram doentes com creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

#### Terapêutica concomitante com um inibidor da ECA na insuficiência cardíaca

O risco de reações adversas, especialmente hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), pode aumentar quando o candesartan cilexetil é usado em associação com um inibidor da ECA (ver secções 4.8). A associação tripla de um inibidor da ECA, um antagonista dos recetores mineralocorticoides e candesartan também não é recomendada. O uso destas associações deve estar sob supervisão de um especialista e sujeito a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Hemodiálise

Durante a diálise, a pressão arterial pode estar particularmente sensível ao bloqueio dos recetores AT1, como consequência do volume plasmático reduzido e da ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. Assim, o candesartan cilexetil deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado de uma cuidadosa monitorização da pressão arterial em doentes a fazer hemodiálise.

#### Hipertensão renovascular

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e insuficiência renal nos doentes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria para um único rim funcional quando tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### Transplante renal

A evidência clínica sobre a administração de candesartan cilexetil em doentes submetidos a transplante renal é limitada.

#### Hipotensão

A hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, pode ocorrer em doentes que são depletados em volume e / ou sódio, por ex. terapia diurética vigorosa, restrição dietética de sal, diarreia ou vômito. Tais condições devem ser corrigidas antes da administração de candesartan. Se ocorrer hipotensão com Bilamcar, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, administrado por perfusão intravenosa de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg / ml (0,9%). O tratamento pode ser continuado assim que a pressão arterial estiver estabilizada.

#### Anestesia e cirurgia

Durante a anestesia e a cirurgia, pode ocorrer hipotensão em doentes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave, justificando o uso de soros intravenosos e/ou vasopressores.

### Estenose aórtica e da válvula mitral (miocardiopatia obstrutiva hipertrófica)

Tal como com outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de estenose aórtica ou da válvula mitral hemodinamicamente relevantes ou de miocardiopatia obstrutiva hipertrófica.

### Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem aos medicamentos anti hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda a utilização de candesartan cilexetil nesta população.

### Hipercaliemia

O uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercaliemia. A hipercaliemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes tratados concomitantemente com outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio e / ou em doentes com intercorrências.

Antes de considerar o uso concomitante de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a relação risco-benefício deve ser avaliada. Os principais fatores de risco para hipercaliemia a serem considerados são:

- Diabetes mellitus,
- Insuficiência renal,
- Idade (>70 anos),
- Combinação com um ou mais outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina aldosterona e/ou suplementos de potássio.
- Substitutos do sal contendo potássio,
- Diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventos intercorrentes, em especial desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, piora da função renal, piora súbita do estado renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquemia aguda do membro, rabdomiólise, trauma extenso).

O potássio sérico deve ser cuidadosamente monitorizado nestes doentes (ver secção 4.5).

### Geral

Em doentes cujo tónus vascular e a função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ex., doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema tem sido associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secções 4.8). Tal como com qualquer agente anti-hipertensor, a descida excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral. O efeito anti-hipertensor de candesartan pode ser potenciado por outros medicamentos com capacidade de diminuir a pressão arterial, quer quando prescritos como anti-hipertensores quer quando prescritos para outras indicações.

### Amlodipina

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

### Doentes com Insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Num estudo de longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo. Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade (ver secção 5.1).

#### Doentes com compromisso hepático

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática. Não foram determinadas recomendações de dosagem.

Bilamcar por conseguinte, deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Doentes com compromisso hepático grave ver secções 4.3.

#### Doentes idosos (idade superior a 65 anos)

Nos idosos, o aumento da dose deve ser feito com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Doentes com insuficiência renal

Nestes doentes, a amlodipina pode ser administrada nas doses normais. Alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão relacionadas com o grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável.

#### Intolerância a lactose

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram observadas interações entre os dois componentes desta combinação de dose fixa em estudos clínicos.

#### Interações relacionadas ao candesartan / amlodipina devem ser levadas em consideração no uso concomitante.

##### Outros medicamentos anti-hipertensivos

O efeito redutor da pressão arterial de Bilamcar pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros medicamentos anti-hipertensivos.

##### Medicamentos com potencial para baixar a pressão arterial

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode esperar-se que os seguintes medicamentos podem potenciar os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo [Nome inventado], por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos. Além disso, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool.

##### Corticosteróides (uso sistêmico)

Redução do efeito anti-hipertensivo.

#### Interações ligadas ao candesartan

Os compostos que foram investigados em estudos clínicos de farmacocinética incluem hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (isto é, etinilestradiol / levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina e enalapril. Não foram identificadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas com estes medicamentos.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos (por exemplo, heparina) que podem aumentar o nível de potássio  
O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio ou outros medicamentos (por exemplo, heparina) pode aumentar os níveis de potássio. A monitorização do potássio deve ser realizada conforme apropriado (ver secção 4.4).

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Pode ocorrer um efeito semelhante com os ARAIIs. Não é recomendada a utilização de candesartan com lítio. Caso a associação seja necessária, é recomendada monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

#### AINEs

Quando os ARAIIs são administrados simultaneamente com medicamentos antiinflamatórios não esteroides (AINEs) (por ex., inibidores seletivos da COX-2; ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não-seletivos) pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. Tal como com os inibidores da ECA s, o uso concomitante dos ARAIIs e AINEs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, principalmente em doentes com função renal diminuída preexistente. A associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal.

#### Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema reninaangiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Interações associadas à amlodipina

##### Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

#### Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azóis, macrólidos com a eritromicina e a claritromicina, verapamil ou diltiazem), podem levar a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco aumentado de hipotensão. O significado clínico destas alterações farmacocinéticas pode ser mais pronunciado em idosos. A monitorização clínica e o ajuste de dose podem ser necessários.

A claritromicina é um inibidor do CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. Recomenda-se a observação atenta dos doentes quando a amlodipina é co-administrada com claritromicina.

#### Indutores do CYP3A4

Após a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de amlodipina pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorizada e a regulação da dose deve ser considerada durante e após a utilização concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

#### Dantroleno (perfusão)

Em animais, é observada uma associação entre a fibrilhação ventricular letal e o colapso cardiovascular e hipercaliemia após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que se evite a coadministração de bloqueadores de canais de cálcio como a amlodipina em doentes suscetíveis a sofrer hipertermia maligna e no controlo de hipertermia maligna.

#### Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos:

##### Tacrolímus

Quando coadministrado com a amlodipina existe um risco de elevação dos níveis séricos de tacrolímus, embora o mecanismo farmacocinético desta interação não esteja totalmente compreendido. De forma a evitar a toxicidade associada ao tacrolímus, há necessidade de monitorização dos níveis séricos de tacrolímus e ajuste de dose de tacrolímus quando apropriado.

##### Ciclosporina

Não foram conduzidos estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações com a exceção de doentes submetidos a transplante renal, onde se observou um aumento da concentração de ciclosporina (media 0%-40%). Aconselha-se a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal que estejam a tomar amlodipina, e se necessário reduzir doses de ciclosporina.

##### Sinvastatina

A coadministração de doses múltiplas de amlodipina de 10 mg com doses de 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição da sinvastatina quando comparada com a sinvastatina em monoterapia. A dose de sinvastatina em doentes a fazer amlodipina deve ser limitada a 20 mg por dia.

Nos estudos de interação clínica, a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, da digoxina ou da varfarina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

##### Relacionado ao candesartan / amlodipina

A utilização de Bilamcar durante o primeiro trimestre de gravidez não é recomendada uma vez que não há dados disponíveis e não foi estabelecido o perfil de segurança tanto para a amlodipina como para o candesartan. O uso no início da gestação só é recomendado quando não há alternativa mais segura e quando a própria doença acarreta maior risco para a mãe e o feto. Bilamcar está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez devido ao teor em candesartan.

##### Candesartan

A administração de ARAs II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A exposição à terapêutica com ARAs II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal no humano (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a ARAs II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio.

A administração de ARAs II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos ARAs II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAs II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança de utilização durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAs II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

Os lactentes cujas mães tenham estado expostas a ARAs II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

#### Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Em estudos em animais foi observada toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3).

#### Amamentação

##### Candesartan/Amlodipina

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de candesartan e amlodipina durante a amamentação, a terapêutica com Bilamcar não é recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, especialmente durante a amamentação de recém-nascidos ou de recém-nascido pré-termo.

##### Ligado à amlodipina

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartilico de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina em crianças é desconhecido. A decisão de continuar / descontinuar a amamentação ou continuar / descontinuar a terapêutica com amlodipina deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com amlodipina para a mãe.

#### Fertilidade

##### Ligado ao candesartan/amlodipina

Não existe informação disponível sobre o efeito potencial do candesartan e da amlodipina na fertilidade.

#### Candesartan

Não foram observados efeitos do candesartan na fertilidade de ratos macho ou fêmea (ver secções

5.3).

#### Amlodipina

Foram notificadas modificações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides de alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Relativamente aos efeitos potenciais da amlodipina na fertilidade os dados clínicos existentes são insuficientes. Num estudo feito em ratos, foram descritos efeitos adversos fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

#### **4.7** Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do candesartan na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deve ter-se em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou cansaço durante o tratamento com candesartan.

A amlodipina pode ter uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os pacientes que tomam amlodipina sofrerem de tontura, dor de cabeça, fadiga ou náusea, a capacidade de reagir pode ser prejudicada. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

#### **4.8** Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

##### Combinação de dose fixa

Não foram realizados ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis observados para cada uma das substâncias ativas são descritos abaixo.

As reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais (amlodipina ou candesartan) podem ser também potenciais efeitos indesejáveis com Bilamcar, ainda que não observadas em ensaios clínicos ou durante o período pós-comercialização.

##### Candesartan

###### Treatment of hypertension

Em estudos clínicos controlados as reações adversas foram ligeiras e transitórias. A incidência global de acontecimentos adversos não mostrou qualquer associação com a dose ou a idade. A suspensão do tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante com candesartan cilexetil (3,1%) e com placebo (3,2%).

Na análise agrupada de dados de ensaios clínicos de doentes hipertensos, as reações adversas com candesartan cilexetil foram definidas com base numa incidência de acontecimentos adversos, com candesartan cilexetil, superior a pelo menos 1% em relação à incidência observada com placebo. De acordo com esta definição, as reações adversas notificadas com mais frequência foram tonturas/vertigens, cefaleias e infeção respiratória.

##### Amlodipina

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento foram sonolência, tonturas, cefaleias, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, inchaço dos tornozelos, edema e fadiga.

##### Lista tabelada de reações adversas

As frequências usadas nas tabelas da secção 4.8 são:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ),
- Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

- Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),
- Muito raros ( $< 1/10.000$ ),
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

### Candesartan

A Tabela 1 abaixo apresenta reações adversas de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Tabela 1

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequente	Infeção respiratória
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raro	Hipercaliemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas/vertigem, cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raro	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito raro	Náuseas
	Desconhecido	Diarréia
Afeções hepatobiliares	Muito raro	Aumento das enzimas hepáticas, alterações hepáticas anormais função, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raro	Angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raro	Dores nas costas, artralgia, mialgia,
Doenças renais e urinárias	Muito raro	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal em doentes suscetíveis

### Resultados laboratoriais

Tal como para outros inibidores do sistema renina- angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas diminuições da hemoglobina. Habitualmente, não é necessária a monitorização de rotina dos parâmetros laboratoriais para doentes a tomar candesartan cilexetil. No entanto, em

doentes com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina.

### Amlodipina

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas na Tabela 2 são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raro	Reações alérgicas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raro	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Insónia, alterações de humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raro	Confusão
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, Sonolência, Cefaleia (especialmente no início do tratamento)
	Pouco frequente	Tremor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesias
	Muito raro	Hipertonia, neuropatia periférica
	Desconhecido	Síndrome extrapiramidal
Afeções oculares	Frequente	Alterações da visão (incluindo diplopia)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Acufenos
Cardiopatias	Frequente	Palpitações
	Pouco frequente	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação auricular)
	Muito raro	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequente	Rubor

	Pouco frequente	Hipotensão
	Muito raro	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Dispneia
	Pouco frequente	Rinite, Tosse
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dor abdominal, náuseas, dispepsia, alteração dos hábitos Intestinais incluindo diarreia e obstipação)
	Pouco frequente	Vômitos, boca seca
	Muito raro	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Afeções hepatobiliares	Muito raro	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Erupção cutânea, urticária, prurido Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, exantema
	Muito raro	Eritema multiforme, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotossensibilidade Angioedema, urticária
	Not known	Toxic epidermal necrolysis
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Inchaço dos tornozelos
	Pouco frequente	Mialgia, artralgia, câibras musculares, dores nas costas
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Alterações da micção, noctúria, Aumento da frequência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Impotência, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Edema
	Frequente	Fadiga, astenia
	Pouco frequente	Mal-estar, dor no peito, dor
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Aumento de peso, perda de peso

\* principalmente relacionado com colestase

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 7987373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Não existe experiência de sobredosagem com a associação de dose fixa de candesartan / amlodipina em seres humanos.

Os dados disponíveis sugerem que a sobredosagem excessiva de amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada até e incluindo choque com desfecho fatal foram relatados. Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

Com base em considerações farmacológicas, é provável que hipotensão sintomática e tonturas sejam as principais manifestações de sobredosagem. Em casos isolados de sobredosagem (até 672 mg de candesartan cilexetil) a recuperação de um doente adulto decorreu sem quaisquer problemas.

### Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática, o tratamento sintomático deve ser instituído e os sinais vitais monitorizados. O paciente deve ser colocado em decúbito dorsal com as pernas elevadas. Se isto não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por perfusão de, por exemplo, solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg / ml (0,9%). Os medicamentos simpaticomiméticos podem ser administrados se as medidas acima mencionadas não forem suficientes.

Candesartan e não são suscetíveis de serem removidos por hemodiálise.

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Bilamcar requer suporte cardiovascular ativo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volémia e do débito urinário. A utilização de um vasoconstritor pode ser útil de forma a restaurar o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contraindicação na sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos de bloqueio dos canais de cálcio. A lavagem gástrica poderá valer a pena em alguns casos. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a taxa de absorção da amlodipina.

Amlodipina não são suscetíveis de serem removidos por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 3.4.6 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Outros., código ATC: C09DB07.

Bilamcar combina dois compostos anti-hipertensivos com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial: um antagonista dos receptores da angiotensina II, candesartan cilexetil e um bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico, a amlodipina.

A combinação dessas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em um grau maior do que qualquer dos componentes isoladamente.

Candesartan

#### Mecanismo de ação

A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina- aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogênese da hipertrofia e lesão de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase salina e hídrica e estimulação do desenvolvimento celular, são mediados pelo recetor de tipo 1 (AT1). O candesartan cilexetil é um pró-fármaco adequado para administração oral. É rapidamente convertido na substância ativa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do trato gastrointestinal. O candesartan é um ARA II, seletivo para os receptores AT1, com forte ligação ao recetor e lenta dissociação do mesmo. Não apresenta atividade agonista.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O candesartan não inibe a ECA, que converte a angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradiquinina. Não há qualquer efeito sobre a ECA nem potenciação de bradiquinina ou da substância P. Em ensaios clínicos controlados onde o candesartan foi comparado com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos doentes tratados com candesartan cilexetil. O candesartan não se liga nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores de angiotensina II (AT1) resulta em aumentos, dependentes da dose, dos níveis da renina plasmática e dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e numa descida da concentração plasmática de aldosterona.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### Hipertensão

Na hipertensão, o candesartan provoca uma redução da pressão arterial de longa duração dependente da dose. A ação anti-hipertensora deve-se à diminuição da resistência sistémica periférica, sem que se verifique um aumento reflexo da frequência cardíaca.

Não há indicação de hipotensão de primeira dose, grave ou exagerada, ou de qualquer efeito “rebound” após a suspensão do tratamento.

Após administração de uma dose única de candesartan cilexetil, o início do efeito anti-

hipertensor ocorre geralmente no período de 2 horas. Com o tratamento contínuo, grande parte da redução da pressão arterial com qualquer dose, é geralmente atingida num período de quatro semanas, mantendo-se com o tratamento de longa duração. De acordo com uma meta-análise, o efeito adicional médio resultante do aumento da dose de 16 mg para 32 mg uma vez por dia foi reduzido. Tendo em consideração a variabilidade interindividual, pode-se esperar um efeito superior ao médio em alguns doentes.

Candesartan cilexetil uma vez por dia proporciona uma redução eficaz e regular da pressão arterial ao longo de 24 horas, registando-se uma pequena diferença entre os efeitos máximos e mínimos no intervalo entre as administrações. O efeito anti-hipertensor e a tolerabilidade de candesartan e losartan foram comparados em dois estudos clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, num total de 1.268 doentes com hipertensão ligeira a moderada. A redução da pressão arterial no vale (sistólica/diastólica) foi de 13,1/10,5 mmHg com candesartan cilexetil 32 mg uma vez por dia e de 10,0/8,7 mmHg com losartan de potássio 100 mg uma vez por dia (a diferença na redução da pressão arterial foi de 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Quando candesartan cilexetil é utilizado em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução aditiva da pressão arterial. Um efeito anti-hipertensor aumentado é também observado quando candesartan cilexetil é associado a amlodipina ou felodipina.

Os medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona têm um efeito anti hipertensor menos pronunciado nos doentes de raça negra (geralmente uma população com renina reduzida) do que nos doentes de outras raças. Esta situação aplica-se também ao candesartan. Num ensaio clínico aberto realizado em 5.156 doentes com hipertensão diastólica, a redução da pressão arterial durante o tratamento com candesartan foi significativamente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

O candesartan aumenta o fluxo sanguíneo renal e, ou não tem efeito, ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fração de filtração são reduzidas. Num estudo clínico de 3 meses, realizado em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e microalbuminúria, o tratamento anti-hipertensor com candesartan cilexetil diminuiu a excreção urinária de albumina (relação albumina/creatinina, média de 30%, IC 95%, 15-42%). Atualmente, não há dados sobre o efeito de candesartan na progressão para a nefropatia diabética.

Os efeitos de candesartan cilexetil 8-16 mg (dose média 12 mg), uma vez por dia, na morbidade e mortalidade cardiovasculares foram avaliados num estudo clínico aleatorizado, com 4.937 doentes idosos (idade compreendida entre 70-89 anos; 21% com idade igual ou superior a 80 anos), com hipertensão ligeira a moderada, por um período médio de acompanhamento de 3,7 anos (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Os doentes foram tratados com o candesartan cilexetil ou placebo acompanhados de outro tratamento anti-hipertensor conforme necessário. No grupo de candesartan houve uma redução de 166/90 para 145/80 mmHg na pressão arterial e no grupo de controlo houve uma redução de 167/90 para 149/82 mmHg na pressão arterial. Não há uma diferença estatisticamente significativa no objetivo primário - eventos cardiovasculares major (mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral não-fatal e enfarte do miocárdio não fatal). Registaram-se 26,7 eventos por 1000 doentes/ano no grupo tratado com candesartan versus 30,0 eventos por 1000 doentes/ano no grupo de controlo (risco relativo 0,89, IC 95% 0,75 a 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes”) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## Amlodipina

### Mecanismo de ação

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

1. A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e assim, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta diminuição da carga cardíaca reduz o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio.
2. O mecanismo de ação da amlodipina envolve provavelmente a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como nas regiões isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo da artéria coronária (angina variante de Prinzmetal)

### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial, tanto na posição de decúbito como na de pé, ao longo das 24 horas. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não é uma característica da administração

da amlodipina.

Em pacientes com angina, a administração de amlodipina uma vez ao dia aumenta o tempo total de exercício, o tempo até o início da angina e o tempo até 1 mm de depressão do segmento ST, e diminui a frequência de angina e o consumo de trinitrato de glicerila.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu uso em doentes com asma, diabetes e gota.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Candesartan

#### Absorção e distribuição

Após administração oral, o candesartan cilexetil é convertido na substância ativa candesartan. A biodisponibilidade absoluta de candesartan é de aproximadamente 40%, após a administração de uma solução oral de candesartan cilexetil. A biodisponibilidade relativa da formulação em cápsulas em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, registrando-se uma variabilidade muito reduzida. A biodisponibilidade absoluta estimada do cápsula é, portanto, de 14%. O pico médio da concentração sérica ( $C_{max}$ ) é atingido 3-4 horas após a toma do cápsula. As concentrações séricas de candesartan aumentam linearmente com o aumento das doses no intervalo de doses terapêuticas. Não se observaram quaisquer diferenças relacionadas com o gênero na farmacocinética de candesartan. A área sob a curva da concentração sérica versus tempo (AUC) de candesartan não é afetada de forma significativa pelos alimentos.

O candesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (superior a 99%). O volume de distribuição aparente de candesartan é de 0,1 l/kg. A biodisponibilidade de candesartan não é afetada pelos alimentos.

#### Biotransformação e eliminação

O candesartan é eliminado principalmente, sob forma inalterada, por via urinária e biliar e apenas em menor extensão eliminado por metabolismo hepático (CYP2C9). Dados disponíveis de estudos de interação indicam não haver efeito no CYP2C9 e CYP3A4. Com base nos dados in vitro, não é expectável que ocorram interações in vivo com fármacos cujo metabolismo dependa das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A semivida terminal de candesartan é cerca de 9 horas. Não se observa acumulação após a administração de doses múltiplas.

A depuração plasmática total de candesartan é cerca de 0,37 ml/min/kg, com uma depuração renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. A eliminação renal de candesartan ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. Após administração de uma dose oral de candesartan cilexetil marcado com  $^{14}C$ , cerca de 26% da dose é excretada na urina sob a forma de candesartan e 7% sob a forma do metabolito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes sob a forma de candesartan e 10% sob a forma de metabolito inativo.

### Farmacocinética em populações especiais

Idosos (idade superior a 65 anos)

Nos idosos (idade superior a 65 anos), a  $C_{max}$  e AUC de candesartan estão aumentadas em cerca de 50% e 80%, respetivamente, em comparação com os indivíduos jovens. Contudo, a resposta da pressão arterial e a incidência de acontecimentos adversos são semelhantes após a administração de uma mesma dose de candesartan cilexetil em doentes jovens e idosos (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, a  $C_{max}$ , e a AUC de candesartan aumentaram durante a administração repetida em cerca de 50% e 70%, respetivamente, não se registando alteração do  $t_{1/2}$  em comparação com doentes com função renal normal. As alterações correspondentes observadas em doentes com compromisso renal grave foram cerca de 50% e 110%, respetivamente.

O  $t_{1/2}$  terminal de candesartan foi cerca do dobro em doentes com compromisso renal grave. A AUC de candesartan em doentes a fazer hemodiálise foi semelhante à dos doentes com compromisso renal grave.

#### Compromisso hepático

Em dois estudos, ambos incluindo doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, registou-se um aumento da AUC média de candesartan de aproximadamente 20% num dos estudos e 80% no outro estudo (ver secção 4.2). Não há experiência em doentes com compromisso hepático grave.

#### Amlidpina

##### Absorção e distribuição

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64-80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina em circulação, está ligada a proteínas plasmáticas. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

##### Biotransformação e eliminação

A semivida plasmática terminal é de 35-50 horas e está consistente com a dose de uma única toma ao dia. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Compromisso hepático

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Doentes com insuficiência hepática diminuíram a depuração da amlodipina com um conseqüente aumento da semivida e da AUC em 40- 60%, aproximadamente.

##### Compromisso renal

As alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão correlacionadas com o grau de compromisso renal. A amlodipina não é dialisável.

##### Idosos (idade superior a 65 anos)

O tempo necessário para atingir o pico sérico é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação

nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são relatados abaixo.

#### Candesartan

##### Toxicidade reprodutiva

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgão-alvo com doses clinicamente relevantes. Em estudos de segurança pré-clínicos, doses elevadas de candesartan tiveram efeitos sobre os rins e os parâmetros dos glóbulos vermelhos nos ratinhos, ratos, cães e macacos. O candesartan provocou a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito).

O candesartan induziu efeitos sobre os rins (tais como, nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basofílicos; concentrações plasmáticas elevadas de ureia e creatinina), os quais podem ser secundários ao efeito hipotensor, dando origem a alterações da perfusão renal. Adicionalmente, o candesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Considerou-se que estas alterações foram causadas pela ação farmacológica de candesartan.

Para doses terapêuticas de candesartan no ser humano, a hiperplasia/hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

Foi observada toxicidade fetal numa fase tardia da gravidez (ver secção 4.6).

##### Carcinogênese, mutagênese

Os dados de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que candesartan não exerce atividade mutagénica ou clastogénica nas condições de prática clínica.

Não houve evidência de carcinogenicidade.

#### Amlodipina

##### Toxicidade reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

##### Comprometimento da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>).

Num outro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátídios maduros e células de Sertoli.

##### Carcinogênese, mutagênese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\* Baseado num peso de doente de 50 kg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Carmelose de cálcio

Macrogol tipo 8000

Hidroxipropilcelulose/tipo: EXF, 250-800 cps

Hidroxipropilcelulose/tipo: LF, 65-175 cps

Estearato de magnésio

#### Invólucro da cápsula (5 mg + 8 mg, 10 mg + 8 mg)

Amarelo de quinoleína (E 104)

Amarelo de óxido de ferro (E 172)

Dióxido de titânio (E 171)

Gelatina

#### Invólucro da cápsula (5 mg + 16 mg)

Amarelo de quinoleína (E 104)

Dióxido de titânio (E 171)

Gelatina

#### Invólucro da cápsula (10 mg + 16 mg)

Dióxido de titânio (E 171)

Gelatina

#### Tinta de impressão (10 mg + 8 mg, 5 mg + 16 mg)

Goma-laca (E 904)

Óxido de ferro preto (E 172)

Propileno glicol

Solução de amônia, concentrada

Hidróxido de potássio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PA/Alumínio/PVC-Alumínio em caixa de cartão.  
Embalagens de 14, 28, 30 ou 56 cápsulas.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6** Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main, Alemanha  
Tel: +49 69 66554 162  
e-mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bilamcar 5 mg + 8 mg cápsulas: 5761549 (28); 5761556 (30)  
Bilamcar 10 mg + 8 mg cápsulas: 5761648 (28); 5761655 (30)  
Bilamcar 5 mg + 16 mg cápsulas: 5761663 (28); 5761671 (30)  
Bilamcar 10 mg + 16 mg cápsulas: 5761705 (28); 5761713 (30)

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**