CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caramlo, 16 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda tabletka zawiera 81,40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Białe do jasno beżowych, okrągłe, dwuwarstwowe tabletki o średnicy 8 ± 0,3 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „16“ po jednej stronie i „5“ po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Caramlo jest wskazany jako leczenie zastępcze w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w wyniku stosowania amlodypiny i kandesartanu jednocześnie, w takich samych dawkach jak w produkcie Caramlo.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Pacjenci powinni stosować dawkę odpowiadającą ich wcześniejszemu leczeniu.
Dla zazwyczaj stosowanych dawek dostępne są różne moce tego produktu leczniczego.
Dawka 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny na dobę dostępna jest w postaci 1 tabletki Caramlo, 16 mg+5 mg.
Maksymalna dawka dobowa kandesartanu cyleksetylu to 32 mg, a maksymalna dawka dobowa amlodypiny to 10 mg .

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)
Wymagana jest ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby
Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.
Produkt leczniczy Caramlo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (z klirensem kreatyniny > 15 ml/min, patrz punkty 4.4 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Caramlo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podania
Tabletki można stosować z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie niedociśnienie
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogenny
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. stenoza aortalna dużego stopnia)
- Niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Caramlo z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Amlodypina

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca
Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni ostrożnie. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać w przyszłości ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby okres półtrwania amlodypiny jest dłuższy a wartości AUC większe; zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały określone. Zatem podawanie amlodypiny należy rozpoczynać od dawek mieszczących się w dolnej granicy zakresu dawkowania oraz należy zachować ostrożność, zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby może być konieczne powolne ustalanie odpowiedniej dawki oraz staranne monitorowanie.

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku zwiększanie dawki powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Niewydolność nerek
Amlodypinę można stosować u tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany w osoczowych stężeniach amlodypiny nie są powiązane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

Kandesartan

Zaburzenie czynności nerek
Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia kandesartanem u pacjentów podatnych można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.
Gdy kandesartan stosowany jest u pacjentów z nadciśnieniem oraz z zaburzeniem czynności nerek, zaleca się okresowe monitorowanie osoczowych stężeń potasu i kreatyniny. Istnieje ograniczone doświadczenie u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek ($Cl_{kreatyniny}$ <15 ml/min). W tej grupie pacjentów dawka kandesartanu powinna być ustalana ostrożnie w oparciu o dokładną kontrolę ciśnienia tętniczego. U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Podczas zwiększania dawki kandesartanu zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 265 μmol/1 (> 3 mg/dl).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hemodializa
Podczas dializy ciśnienie krwi może być szczególnie podatne na zmiany, spowodowane blokadą receptora AT_1 wskutek zmniejszonej objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też u pacjentów poddawanych hemodializie dawka kandesartanu powinna być ustalana ostrożnie, przy jednoczesnym kontrolowaniu ciśnienia krwi.

Zwężenie tętnicy nerkowej
U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA) mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki
Istnieje ograniczone doświadczenia kliniczne odnośnie zastosowania kandesartanu u pacjentów po przebytym przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie
U pacjentów z niewydolnością serca podczas leczenia kandesartanem może wystąpić niedociśnienie. Może do niego dojść również u pacjentów z nadciśnieniem w przypadku zmniejszonej objętości krwi krążącej, takich jak pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych.
Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność oraz należy wyrównać hipowolemię.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne
Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie, spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie może być na tyle ciężkie, że uzasadniałoby zastosowanie płynów podawanych dożylnie i (lub) leków wazopresyjnych.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)
Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, zaleca się szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też stosowanie kandesartanu w tej populacji nie jest zalecane.

Hiperkaliemia
Skojarzone stosowanie kandesartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększyć stężenie potasu (np. heparyna, kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu) u pacjentów z nadciśnieniem może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. W razie potrzeby należy rozpocząć monitorowanie stężenia potasu.
U pacjentów z niewydolnością serca leczonych kandesartanem może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Leczenie skojarzone inhibitorem ACE, lekiem moczopędnym oszczędzającym potas (np. spironolakton) i kandesartanem nie jest zalecane i należy je rozważyć jedynie po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Ogólne
U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek.
Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niedokrwieniem naczyniowo - mózgowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.
Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może zostać nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami obniżającymi ciśnienie zarówno, jeśli były zalecone do leczenia nadciśnienia jak też w innym wskazaniu.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRA podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i w razie potrzeby należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ostrzeżenie odnośnie substancji pomocniczych
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4
Skojarzone stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę, co może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Kliniczne przełożenie tych farmakokinetycznych zmian może być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów oraz w razie konieczności dostosowanie dawkowania.

Induktory CYP3A4
Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Przyjmowanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności leku, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew)
U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano letalne migotanie komór oraz zapaść sercowo-naczyniową z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych leków hipotensyjnych.

W klinicznych badaniach interakcji, amlodypina nie zaburzała farmakokinetyki atorwastatyny, digoksyny czy warfaryny.

Takrolimus
Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkowanie.

Inhibitory mTOR
Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP 3A4. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP 3A4. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna
Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych z cyklosporyną i amlodypiną aniu u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna
Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny skutkowało 77% zwiększeniem ekspozycji na symwastatynę, w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Interakcje związane z kandesartanem

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit
Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Podobny efekt może mieć miejsce w przypadku AIIRA. Stosowanie kandesartanu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie połączenie okaże się konieczne, zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Leki z grupy NLPZ
Gdy leki AIIRA są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (np. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (> 3 g na dobę) oraz nieselektywnymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grup AIIRA i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować takie skojarzenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu tego rodzaju leczenia oraz okresowo w późniejszym czasie.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje mogące zwiększać stężenie potasu
Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz innych produktów leczniczych (np. heparyny) może zwiększyć stężenie potasu w surowicy. W razie potrzeby należy rozpocząć monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, które przebadano w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol +lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina oraz enalapryl. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Caramlo nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży, gdyż brak jest danych oraz nie ustalono profilu bezpieczeństwa, zarówno dla amlodypiny jak i dla kandesartanu. Stosowanie we wczesnej ciąży zaleca się jedynie, gdy brak jest bezpieczniejszego leczenia oraz gdy choroba sama w sobie stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.
Ze względu na zawartość kandesartanu, produkt leczniczy Caramlo jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Amlodypina
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w czasie ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach, po dużych dawkach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Kandesartan
Nie zaleca się stosowania leków AIIRA podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w następstwie ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, iż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać leczenie AIIRA oraz, jeśli zachodzi potrzeba, rozpocząć inne leczenie.
Wiadomo, iż ekspozycja na AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywiera szkodliwy wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).
Jeśli ekspozycja na AIIRA miała miejsce począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego oceniającego czynność nerek oraz czaszkę. Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA powinny być uważnie obserwowane pod kątem niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Brak jest informacji odnośnie stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Caramlo w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Zaleca się podawanie innych produktów o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Amlodypina
U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia opisywano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądane działania na płodność samców (patrz punkt 5.3).

Kandesartan
Badania na zwierzętach wykazały, iż kandesartan cyleksetylu nie miał niepożądanego wpływu na płodność szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Caramlo ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U pacjentów stosujących Caramlo odczuwających zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności zdolność koncentracji i reagowania może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej podczas stosowania jednego ze składników (amlodypiny lub kandesartanu) mogą stanowić potencjalne działania niepożądane produktu Caramlo.

Działania niepożądane związane z amlodypiną

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęki i obrzęki wokół kostek, uczucie zmęczenia.

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano oraz zgłoszono podczas leczenia amlodypiną z następującymi częstościami: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność
	Rzadko	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenie smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	Wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca

	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek, bolesne skurcze mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, nokturia, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Uczucie zmęczenia, astenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

* najczęściej współistniejące z cholestazą

Działania niepożądane związane z kandesartanem

Leczenie nadciśnienia
W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczonej kandesartanu cyleksetylem (3,1%) i w grupie stosującej placebo (3,2%).

W zbiorczej analizie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano na podstawie częstości występowania co najmniej o 1% większej niż po zastosowaniu placebo. Zgodnie z tą definicją, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy i (lub) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy oraz infekcja dróg oddechowych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. We wszystkich tabelach w punkcie 4.8 użyto częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) zawroty głowy pochodzenia, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u predysponowanych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki z badań laboratoryjnych
Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu kandesartanu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-

aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Zwykle, u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetyl, nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu leczniczego Caramlo. Możliwym, głównym objawem przedawkowania kandesartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego, przebiegające ze wstrząsem prowadzącym do zgonu.

Rzadko notowano niekardiogenny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynnikami predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

W zgłoszeniach indywidualnych przypadków przedawkowania kandesartanu (rzędu nawet do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Postępowanie
Jeśli do przyjęcia leku doszło niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Wykazano, iż podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom natychmiast lub do dwóch godzin po przyjęciu 10 mg amlodypiny, zmniejsza wskaźnik absorpcji amlodypiny. Klinicznie istotne niedociśnienie na skutek przedawkowania Caramlo wymaga aktywnego wspomagania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz utrzymania właściwej objętości wewnątrznaczyniowej i wydalanego moczu.
W przywróceniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych oraz ciśnienia tętniczego krwi, pomocne mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem braku przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

Usunięcie zarówno kandesartanu jak i amlodypiny w drodze hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, blokery receptora angiotensyny II (ARBs) i blokery kanału wapniowego.
Kod ATC: C09DB07

Produkt leczniczy Caramlo to skojarzenie dwóch składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach kontroli ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypiny, należącej do grupy antagonistów wapnia oraz kandesartanu, leku z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wywiera dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina
Amlodypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (związkiem hamującym napływ jonów wapnia do komórki przez wolny kanał wapniowy). Lek hamuje przepływ jonów wapnia przez błonę komórkową do wnętrza komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych i mięśnia sercowego.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm zmniejszania objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące mechanizmy działania:

Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać mięsień sercowy. Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmieniona, to odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.

Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie mięśnia serca w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dusznica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, dawkowanie raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne działanie metaboliczne czy zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina może być stosowana u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Kandesartan
Mechanizm działania
Angiotensyna II jest podstawowym hormonem wazoaktywnym układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. Główne fizjologiczne działanie angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Działanie farmakodynamiczne
Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego, jest on szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), przekształcającej angiotensynę I do angiotensyny II oraz powodującej rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila działania bradykininy oraz substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan z inhibitorami ACE, u pacjentów otrzymujących kandesartanu cyleksetyl częstość występowania kaszlu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się oraz nie blokuje innych receptorów hormonalnych lub kanałów jonowych pełniących ważną rolę w regulacji krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo
Nadciśnienie
W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długo utrzymujące się obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowej tachykardii. Brak jest doniesień o ciężkim lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub efekcie z odbicia po zaprzestaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze po jakiejkolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wykazały, że średnie dodatkowe działanie hipotensyjne po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można się spodziewać ponadprzeciętnego działania. Kandesartanu cyleksetyl stosowany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godziny, z niewielką różnicą pomiędzy efektem maksymalnym i minimalnym w danym przedziale dawkowania. Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz tolerancję kandesartanu i losartanu porównano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem 1268 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Minimalne obniżenie ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) wynosił 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę oraz 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem występuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe jest również widoczne podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie hipotensyjne leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabiej zaznaczone niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia krwi podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras (14,4/10,3 mmHg względem 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Kandesartan zwiększa nerkowy przepływ krwi i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej, albo zwiększa go, gdy nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracji zmniejszają się. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem

tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanu cyleksetylem zmniejszyło się wydalanie albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)*, w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów stosujących kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na l000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Powiązane z Caramlo
Jednoczesne podawanie kandesartanu i amlodypiny nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do stosowania tych substancji w monoterapii.

Wchłanianie i dystrybucja

Amlodypina
Amlodypina dobrze się wchłania po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowita dostępność biologiczna zawiera się w przedziale od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Pokarm nie wpływa na wchłanianie amlodypiny.

Kandesartan
Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu zostaje przekształcony do substancji czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po doustnym podaniu w postaci roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym w postaci tabletki wynosi około 34%, w porównaniu z roztworem, z bardzo małą zmiennością. Zatem szacowana całkowita biodostępność tabletki wynosi 14%. Średnie wartości maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) osiągane są po 3-4 godzinach po przyjęciu tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy w przedziale dawek terapeutycznych wzrastają liniowo wraz ze wzrostem dawek. Nie zaobserwowano związanych z płcią różnic w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w osoczu względem czasu (AUC). Kandesartan wiąże się w silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.
Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Metabolizm/eliminacja

Amlodypina
Okres półtrwania w fazie eliminacji przy dawkowaniu raz na dobę wynosi około 35-50 godzin. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę do nieczynnych metabolitów; wydalana jest z moczem w 10% w postaci niezmienionej, a w 60% w postaci metabolitów.

Kandesartan
Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko w niewielkim stopniu eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie powinny wystąpić interakcje z lekami, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Po wielokrotnym podaniu dawek kandesartanu nie dochodzi do kumulacji. Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., przy klirensie nerkowym wynoszącym około 0,19 ml/min/kg mc. Eliminacja nerkowa kandesartanu odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym dawki kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy około 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Amlodypina
Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne na temat podawania amlodypiny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, co powoduje wydłużony okres półtrwania i zwiększenie AUC o około 40-60%.

Kandesartan
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu była większa o około 20% w jednym i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku
Amlodypina
Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku wraz ze zmniejszaniem klirensu kreatyniny zwiększa się wartość AUC i wydłuża okres półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie wartości AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodny z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej.

Kandesartan
U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości parametrów C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu z pacjentami młodszymi. Jednakże działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Amlodypina
Zmiany w stężeniach amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

Kandesartan
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, wartości parametrów C_{max} i AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, natomiast $t_{½}$ nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Zmiany tych parametrów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio 50% i 110%. Okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartość AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina
Toksyczny wpływ na rozmnażanie
Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach i myszach po dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi w oparciu o mg/kg mc. wykazały opóźnienie w terminie porodu, wydłużony czas trwania porodu oraz zmniejszoną przeżywalność noworodków.

Zaburzenia płodności
U szczurów leczonych amlodypiną (samce przez 64 dni i samice przez 14 dni poprzedzających krycie) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8-krotność* dawki 10 mg, maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w oparciu o przelicznik mg/m^2) brak było wpływu na płodność. W innym badaniu na szczurach, w którym samce szczurów otrzymywały amlodypiny bezylan przez 30 dni w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w oparciu o przelicznik mg/kg mc., stwierdzono zmniejszone stężenie hormonu gonadotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza
Szczury i myszy, którym podawano amlodypinę w pokarmie przez dwa lata, w stężeniach przeliczonych dla zapewnienia poziomów dawki dobowej 0,5, 1,25, oraz 2,5 mg/kg/dobę nie

wykazały żadnych oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy bliska maksymalnej dawce, i dla szczurów odpowiadająca dwukrotności* maksymalnej zalecanej dawki klinicznej 10 mg w oparciu o przelicznik mg/m^2) była zbliżona do maksymalnej dawki tolerowanej u myszy, lecz nie u szczurów.
Badania mutagenności nie wykazały żadnego powiązanego z preparatem działania ani na poziomie genów ani chromosomów.
*W oparciu o masę ciała pacjenta 50 kg

Kandesartan
Zaobserwowano fetotoksyczność pod koniec ciąży (patrz punkt 4.6).
Po klinicznie istotnych dawkach nie zaobserwowano dowodów wskazujących na zaburzenia ogólnoustrojowe lub toksyczność wobec narządów docelowych. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa u myszy, szczurów, psów i małp, kandesartan w dużych dawkach miał wpływ na nerki i parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Wpływ na nerki (taki jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych; zwiększone stężenia osoczowe mocznika i kreatyniny), był wywołany przez kandesartan, co może być wtórne do działania obniżającego ciśnienie krwi, prowadzącego do zmian w przepływie nerkowym. Ponadto, kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że zmiany te zostały spowodowane działaniem farmakologicznym kandesartanu.
W przypadku terapeutycznych dawek kandesartanu u ludzi rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć żadnego znaczenia.
Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze kandesartanu.
Dane z badania mutagenności *in vitro* oraz *in vivo* wykazują, iż kandesartan w warunkach zastosowania klinicznego nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Karmeloza wapniowa
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Dotyczy tylko butelek:
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister przezroczysty z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 91 lub 98 tabletek

Butelka z HDPE z zakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 28 lub 84 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25620

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.02.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2026