

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caramlo 8 mg/5 mg tablety
Caramlo 16 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Caramlo 8 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Caramlo 16 mg/10 mg: Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy.

Caramlo 8 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 60,9 mg monohydrátu laktózy.

Caramlo 16 mg/10 mg: Jedna tableta obsahuje 121,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Caramlo 8 mg/5 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté bikonvexní tablety s průměrem cca 6 mm, s vyraženým číslem „8“ na jedné straně a číslem „5“ na druhé straně.

Caramlo 16 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté bikonvexní tablety s průměrem cca 8 mm, s půlicí rýhou na obou stranách, s vyraženým číslem „16 16“ na jedné straně a číslem „10 10“ na druhé straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Caramlo je indikován jako substituční léčba dospělým s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je dostatečně kontrolován amlodipinem a kandesartanem podávaným současně ve stejné dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti by měli užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě.

Pro běžné dávkování jsou k dispozici různé síly léčivého přípravku.

Při dávce 8 mg kandesartan-cilexetilu a 5 mg amlodipinu denně je podávána 1 tableta přípravku Caramlo 8 mg/5 mg.

Při dávce 16 mg kandesartan-cilexetilu a 10 mg amlodipinu denně jsou podávány 2 tablety přípravku Caramlo 8 mg/5 mg nebo 1 tableta přípravku Caramlo 16 mg/10 mg.

Maximální denní dávka kandesartan-cilexetilu je 32 mg a maximální denní dávka amlodipinu je 10 mg.

Starší pacienti (od 65 let)

Je třeba zvýšená opatrnost při navýšování dávek (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater nebylo stanoveno.

Přípravek Caramlo je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování (clearance kreatininu > 15 ml/min, viz body 4.4 a 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje sledovat hladiny draslíku a kreatininu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Caramlo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety se mohou užívat s jídlem i bez něj.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na účinné látky, dihydropyridinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná hypotenze.
- Šok, včetně kardiogenního šoku.
- Obstrukce výtokového traktu levé komory srdeční (např. těžká stenóza aorty).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Současné užívání přípravku Caramlo s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Amlodipin

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii na pacientech se závažnou srdeční nedostatečností (NYHA třídy III a IV) byl zaznamenán vyšší výskyt plicního edému u skupiny pacientů léčených amlodipinem než u skupiny užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, by u pacientů s kongestivním srdečním selháním měly být užívány se zvýšenou opatrností, jelikož zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je prodloužený poločas vylučování amlodipinu a jsou vyšší hodnoty AUC. Doporučené dávkování dosud nebylo stanoveno. Při zahájení léčby by proto měla být dávka amlodipinu na dolní hranici dávkování. Je třeba zvýšené opatrnosti jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s poškozenou funkcí jater může být zapotřebí pomalá titrace dávky a důkladné sledování.

Starší pacienti

U starších pacientů by se mělo dávkování zvyšovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U těchto pacientů je možné běžné dávkování. Změny koncentrace amlodipinu v plazmě nesouvisí s mírou poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Kandesartan

Porucha funkce ledvin

Podobně jako u jiných látek inhibujících systém renin-angiotenzin-aldosteron lze předpokládat, že u citlivých pacientů léčených kandesartanem může dojít ke změně funkce ledvin.

Pokud je kandesartan podáván hypertenzním pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelný monitoring hladin draslíku a kreatininu v séru. U pacientů s velmi závažnou nebo terminální poruchou funkce ledvin ($CL_{\text{CREATININE}} < 15 \text{ ml/min}$) jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů by měl být kandesartan pečlivě titrován spolu s důkladným sledováním krevního tlaku. Prohlídky pacientů se srdeční nedostatečností by měly zahrnovat pravidelné kontroly funkce ledvin, a to především u pacientů ve věku od 75 let a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Během titrace dávky kandesartanu se doporučuje sledování hladin kreatininu a draslíku v séru. Klinické studie týkající se srdeční nedostatečnosti nezahrnovaly pacienty s hladinou kreatininu v séru $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT_1 receptorů jako důsledek redukce objemu plazmy a aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron. Z tohoto důvodu by u dialyzovaných pacientů měl být kandesartan pečlivě titrován spolu s důkladnou kontrolou krevního tlaku.

Stenóza renální arterie

Léky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron, zahrnující antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIIRA), mohou u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie u solitární ledviny zvyšovat hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Transplantace ledvin

K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje týkající se používání kandesartanu u pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny.

Hypotenze

Hypotenze se může objevit během léčby kandesartanem u pacientů se srdečním selháním, u pacientů s vysokým krevním tlakem s hypovolémií, například u těch, kteří užívají vysoké dávky diuretik.

V případě potřeby zahájení léčby a současné úpravy hypovolémie je třeba dbát opatrnosti.

Anestezie a chirurgické výkony

Během anestezie a chirurgického výkonu se u pacientů užívajících AIIIRA může kvůli bloádě systému renin-angiotenzin-aldosteron objevit hypotenze. Hypotenze může být ve velmi vzácných případech natolik závažná, že si může vyžádat použití intravenózních roztoků a/nebo vazopresorů.

Stenóza aortální a dvojčípé chlopně (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Stejně jako u ostatních vazodilatátorů je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů trpících hemodynamicky závažnou stenózou aortální či dvojčípé chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nebudou obecně reagovat na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotenzinového systému. Proto se u této populace užívání kandesartanu nedoporučuje.

Hyperkalemie

Současné podávání kandesartanu s diuretiky šetřícími draslík, s doplňkovým podáváním draslíku, s náhražkami soli obsahujícími draslík či s jinými léčivými přípravky zvyšujícími hladiny draslíku (např. heparin, kotrimoxazol – označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol) může u hypertenzních pacientů vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby. U pacientů se srdeční nedostatečností léčených kandesartanem se může vyskytnout hyperkalemie. Doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru. Nedoporučuje se kombinace ACE inhibitoru, diuretik šetřících draslík (např. spironolakton) a kandesartanu. O této kombinaci se může uvažovat pouze po pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik.

Obecně

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba ostatními léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin. Nelze vyloučit možnost podobných efektů s AIIRA. Analogicky jako u kterýchkoliv jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. Antihypertenzní účinek kandesartanu může být umocněn ostatními léčivými přípravky snižujícími krevní tlak, ať jsou předepisovány jako antihypertenziva nebo z jiných indikací.

Těhotenství

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory. Pokud není pokračování v léčbě AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s ověřeným bezpečnostním profilem při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství zjištěno, má být léčba pomocí AIIRA ihned ukončena, a pokud je to vhodné, má se zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s amlodipinem

Účinky ostatních léčivých přípravků na amlodipin

CYP 3A4 inhibitory

Při současném užívání amlodipinu se silnými či středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin či klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických změn se může více projevit u starší populace. Proto se doporučuje pečlivé klinické sledování pacienta a může být nutná úprava dávkování.

CYP 3A4 induktory

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Nedoporučuje se podávání amlodipinu s grepfrutem a grepfruitovou šťávou. U některých pacientů může dojít ke zvýšení biologické dostupnosti s následným zesílením antihypertenzního účinku.

Dantrolen (infuze)

Po i. v. podání verapamilu a dantrolenu byly u zvířat pozorovány fatální komorové fibrilace a kardiovaskulární kolaps ve spojení s hyperkalemií. Z důvodu rizika hyperkalemie se u pacientů náchylných k maligní hypertermii nebo léčených pro maligní hypertermii doporučuje vyhnout se současnému užívání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na ostatní léčivé přípravky

Antihypertenzní účinek amlodipinu je aditivní k účinku ostatních léčivých přípravků s antihypertenzními účinky.

V klinických studiích sledujících interakce neměl amlodipin vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A.

Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékové interakce s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiné populace kromě pacientů po transplantaci ledvin, u kterých bylo pozorováno variabilní zvýšení koncentrace hladin cyklosporinu (průměrně 0% - 40%).

Pozornost má být věnována monitorování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin užívajících amlodipin, podle potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

Simvastatin

Při současném podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu a 80 mg simvastatinu došlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

Interakce s kandesartanem

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium

Při současném podávání lithia a ACE inhibitorů byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity. Podobný účinek může nastat u AIIRA. Nedoporučuje se současně užívat kandesartan a lithium. Pokud je kombinace považována za nezbytnou, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

NSAID

Jsou-li AIIRA podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSAID) (tj. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může být antihypertenzní účinek oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů může současné podávání AIIRA a NSAID zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již existující renální poruchou. Tuto kombinaci je nutno podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni. Je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

Diuretika šetřící draslík, draslíkové doplňky, solné náhražky obsahující draslík anebo jiné léčivé přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku

Souběžné podávání diuretik šetřících draslík, draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), může vést k vzestupu sérového draslíku. Podle potřeby by mělo být prováděno monitorování hladin draslíku (viz bod 4.4)

Účinné látky sledované v klinických farmakokinetických studiích zahrnují hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (např. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin a enalaprin. Nebyly zaznamenány žádné významné farmakokinetické interakce s těmito léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Caramlo se nedoporučuje užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství, protože nejsou k dispozici žádná data a bezpečnostní profil u amlodipinu ani kandesartanu nebyl stanoven. Užívání přípravku v časném těhotenství se doporučuje pouze v případě, že není jiná bezpečnější alternativa, a v případě, že samotná nemoc představuje pro matku a plod větší riziko.

Přípravek Caramlo je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství z důvodu obsahu kandesartanu.

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství není u lidí stanovena. Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita při podávání vysokých dávek (viz bod. 5.3).

Kandesartan

Podávání AIIRA se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání AIIRA je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4). Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné, malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání AIIRA, může pro tuto třídu účinných látek existovat podobné riziko. Pokud není pokračování v léčbě AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze s ověřeným bezpečnostním profilem při podávání v těhotenství. Pokud je těhotenství zjištěno, má být léčba pomocí AIIRA ihned ukončena, a pokud je to vhodné, má se zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola lebky a funkce ledvin. Děti, jejichž matky užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3 – 7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Informace týkající se užívání kandesartanu během kojení nejsou k dispozici. Proto se užívání přípravku Caramlo nedoporučuje. Během kojení, obzvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte, se preferují alternativní způsoby léčby s lépe stanovenými bezpečnostními profilem.

Fertilita

Amlodipin

U některých pacientů léčených pomocí blokátorů kalciového kanálu byly zaznamenány reversibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Klinická data týkající se potenciálního vlivu amlodipinu na plodnost nejsou dostatečná. V jedné studii na potkanech byly zjištěny škodlivé účinky na plodnost samců (viz bod 5.3).

Kandesartan

Při studiích na zvířatech bylo zjištěno, že kandesartan-cilexetil nemá žádný škodlivý vliv na plodnost u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje

Přípravek Caramlo má mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající přípravek Caramlo trpí závratí, bolestí hlavy, pociťuje únavu nebo nevolnost, může mít narušenou schopnost reakce. Zvýšená opatrnost se doporučuje zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené dříve na jednu ze složek (amlodipin nebo kandesartan) by mohly být také potenciálními nežádoucími účinky u přípravku Caramlo.

Nežádoucí účinky amlodipinu

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou ospalost, závratě, bolest hlavy, bušení srdce, zrudnutí, bolest břicha, nevolnost, otoky kotníků, otok a únava.

Během léčby amlodipinem byly pozorovány a zaznamenány následující nežádoucí účinky s níže uvedenou frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, změny nálad (včetně úzkosti), nespavost
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalost, závratě, bolesti hlavy (především na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, porucha chuti, synkopa, hypestezie, parestezie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapiramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Časté	Bušení srdce
	Méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a síňové fibrilace)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost
	Méně časté	Kašel, rhinitida

Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna pravidelnosti vyměšování (včetně průjmu a zácpy),
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, zvýšené pocení, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, multiformní erytém, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Otoky kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Bolesti kloubů, svalů, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Otoky
	Časté	Únava, astenie
	Méně časté	Bolesti na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Nárůst nebo pokles tělesné hmotnosti

*Většinou související s cholestázou.

Nežádoucí účinky kandesartanu

Léčba hypertenze

V kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky mírné a přechodné. Celkový výskyt nežádoucích účinků neměl souvislost s dávkováním ani s věkem. Prerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo podobné u kandesartan-cilexetilu (3,1 %) i placebo (3,2 %).

Ve sdružených analýzách klinických studií u hypertenzních pacientů byly definovány nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu na základě minimálně o 1% vyššího výskytu nežádoucích účinků u kandesartan-cilexetilu než u placebo. Na základě této definice byly nejčastěji uvedenými nežádoucími účinky závrat/motání hlavy, bolesti hlavy a infekce dýchacích cest.

Níže uvedená tabulka ukazuje nežádoucí účinky zaznamenané při klinických studiích a po uvedení na trh. Frekvence výskytu uvedené v celém bodě 4.8 jsou následující: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/motání hlavy, bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti zad, bolest kloubů, bolest svalů
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Laboratorní nálezy

Obecně lze říci, že nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv kandesartanu na běžné laboratorní proměnné. Stejně jako u ostatních inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron byl pozorován lehký pokles hladiny hemoglobinu. U pacientů užívajících kandesartan-cilexetil není obvykle třeba rutinní sledování laboratorních hodnot. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje periodicky sledovat hladiny draslíku a kreatininu v séru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

S předávkováním přípravkem Caramlo nejsou žádné zkušenosti. Možným hlavním projevem předávkování kandesartanem je výrazná hypotenze se závratí. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci s možným vývojem reflexní tachykardie. Byla hlášena výrazná a potenciálně dlouhodobá systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24-48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

V jednotlivě hlášených případech předávkování kandesartanem až do 672 mg kandesartan-cilexetilu) proběhlo zotavení pacienta bez komplikací.

Opatření

Pokud od požití léku uplynula krátká doba, lze zvážit vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu 10 mg snížilo rychlost absorpce amlodipinu. Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Caramlo vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu zahrnující časté monitorování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být užitečné podání vazokonstrikčních přípravků, nejsou-li kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium glukonátu může být přínosné pro zrušení účinků blokátorů kalciových kanálů. Odstranění kandesartanu a amlodipinu pomocí hemodialýzy není pravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) a blokátory kalciového kanálu, ATC kód: C09DB07

Přípravek Caramlo kombinuje dvě antihypertenzní látky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a kandesartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek a snižuje krevní tlak více než každá z nich samostatně.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitorem toku iontů vápníku ze skupiny dihydropyridinů (pomalé blokátory kanálu neboli antagonisté iontů vápníku) a inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního svalu a cévního hladkého svalstva.

Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo. Přesný mechanismus, kterým amlodipin zmírňuje anginu pectoris, nebyl plně stanoven, ale amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma způsoby:

Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tím snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti které srdce pracuje. Vzhledem k tomu, že tepová frekvence zůstává nezměněna, snižuje se spotřeba energie myokardem a požadavky na zásobení kyslíkem.

Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních artérií a koronárních arteriol jak v normálních, tak ischemických oblastech. Tato dilatace má za následek zvýšený přísun kyslíku do myokardu u pacientů s koronárním arteriálním spasmem (Prinzmetalova neboli variantní angina pectoris).

U pacientů s hypertenzí poskytuje dávkování 1x denně klinicky významné snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodinového intervalu, a to jak vleže, tak vestoje. Při akutní hypertenzi není vhodné podávat amlodipin z důvodu pomalého nástupu účinku.

Amlodipin nebyl spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami v plazmatických lipidech a mohou ho užívat pacienti s astmatem, diabetem a dnou.

Kandesartan

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primární vazoaktivní hormon systému renin-angiotenzin-aldosteron a hraje roli v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Důležitou úlohu hraje také v patogenezi orgánové hypertrofie a orgánového poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II jako vazokonstrikce, stimulace aldosteronu, regulace minerálové a vodní homeostázy a stimulace růstu buněk jsou zprostředkovány pomocí receptoru typu 1 (AT₁).

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je prekursorem aktivní látky vhodný k perorálnímu podání. Během absorpce z trávicí soustavy se pomocí hydrolýzy esterů velmi rychle mění na aktivní substanci kandesartan. Kandesartan je AIIIRA selektivní pro AT₁ receptory se silnou vazbou na receptor, ale pomalou disociací. Nemá žádný agonistický účinek.

Kandesartan neinhibuje ACE, který mění angiotenzin I na angiotenzin II a rozkládá bradykinin. Nemá vliv na ACE a nepotencuje účinky bradykininu ani substance P. V kontrolovaných klinických studiích, porovnávajících kandesartan s ACE inhibitory, byl výskyt kašle u pacientů užívajících kandesartan-cilexetil nižší. Kandesartan se neváže na ostatní receptory hormonů či iontové kanály podstatné pro kardiovaskulární regulaci a ani je neblokuje. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotenzin II (AT₁) vede ke

zvýšení hladin plazmatického reninu, angiotenzinu I a angiotenzinu II a dále ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Kandesartan způsobuje u hypertenze dlouhotrvající pokles arteriálního krevního tlaku v závislosti na dávce. Antihypertenzní účinek je důsledkem snížení systémové periferní rezistence bez reflexního zvýšení tepové frekvence. Nic nenaznačuje, že by po podání první dávky mohla nastat závažná nebo přehnaně vyjádřená hypotenzní reakce ani reakce rebound fenoménu po ukončení léčby.

Po podání jedné dávky kandesartan-cilexetilu nastupuje antihypertenzní účinek obvykle v průběhu 2 hodin. Při pokračující léčbě dochází k maximálnímu poklesu krevního tlaku při jakékoli dávce v průběhu 4 týdnů a tento účinek přetrvává i během dlouhodobé léčby. Na základě metaanalýzy byl zvýšením jedné denní dávky z 16 mg na 32 mg pozorován jen malý přídatný vliv. Vezmeme-li v úvahu individuální odlišnosti, může být u některých pacientů očekáván větší přídatný vliv. Kandesartan-cilexetil podávaný jednou denně poskytuje efektivní a plynulý pokles krevního tlaku po dobu delší než 24 hodin. Rozdíly mezi nejmenším (trough) a největším (peak) účinkem na snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodinového intervalu jsou malé. Antihypertenzní účinek a snášenlivost kandesartanu a losartanu byly srovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích u celkového počtu 1268 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Průměrný pokles krevního tlaku (systolický/diastolický) byl 13,1/10,5 mmHg při podávání 32 mg kandesartan-cilexetilu jednou denně a 10,0/8,7 mmHg při podávání 100 mg losartanu draselného jednou denně (rozdíl v poklesu krevního tlaku byl 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Pokud se kandesartan-cilexetil používá současně s hydrochlorothiazidem, je snížení krevního tlaku aditivní. Zvýšený antihypertenzní účinek je také pozorován při současném podávání kandesartanu-cilexetilu s amlodipinem nebo felodipinem.

U léčivých přípravků, které blokují systém renin-angiotenzin-aldosteron, se projevují antihypertenzní účinky méně výrazně u pacientů černošské rasy (většinou populace s nízkou hladinou reninu) než u ostatních pacientů. Totéž platí i pro kandesartan. Na základě zkušenosti z otevřené klinické studie u 5156 pacientů s diastolickou hypertenzí byl pokles krevního tlaku během léčby kandesartanem významně nižší u pacientů černošské rasy než u ostatních pacientů (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a buď na rychlost glomerulární filtrace nemá žádný vliv, nebo ji zvyšuje, zatímco renální vaskulární rezistence a filtrační frakce jsou sníženy. Během tříměsíční klinické studie u hypertenzních pacientů s diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminurií bylo zjištěno, že během léčby hypertenze pomocí kandesartan-cilexetilu dochází ke snížení vylučování albuminu močí (poměr albumin/kreatinin, v průměru 30 %, 95% CI 15-42 %). V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu kandesartanu na progresi k diabetické nefropatii.

V randomizované klinické studii byl hodnocen vliv kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8-16 mg (průměrná dávka 12 mg) na nemocnost a úmrtnost ve skupině 4937 starších pacientů (ve věku 70-89 let; 21 % ve věku 80 let a více) s mírnou až středně těžkou hypertenzí trvající v průměru 3,7 roku, studie SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienti dostávali kandesartan-cilexetil nebo placebo s přidaným jiným antihypertenzním přípravkem, pokud bylo třeba. Krevní tlak byl snížen ze 166/90 na 145/80 mmHg u skupiny s kandesartanem a ze 167/90 na 149/82 mmHg u kontrolní skupiny. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v primárním cíli léčby, tedy v počtu závažných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární mortalita, nefatální mrtvice a nefatální infarkt myokardu.) Vyskytlo se 26,7 případů na 1000 pacientů za rok ve skupině s kandesartanem oproti 30,0 případům na 1000 pacientů za rok v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89, 95% CI 0,75 až 1,06, $p = 0,19$).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Amlodipin

Po perorálním podání léčebných dávek se amlodipin dobře absorbuje a dosahuje maximálních hodnot v krvi v rozmezí 6 - 12 hodin po požití. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje v rozmezí 64 až 80 %.

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plazmatické bílkoviny. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Kandesartan

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměněn na aktivní substanci kandesartan. Absolutní biologická dostupnost kandesartanu je přibližně 40 % po perorálním požití kandesartan-cilexetilu. Relativní biologická dostupnost přípravku ve formě tablet ve srovnání s přípravkem ve formě perorálního roztoku je s velmi malou variabilitou přibližně 34 %.

Odhadovaná absolutní biologická dostupnost léčiva ve formě tablet je tedy 14 %. Maximální sérové koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně 3 - 4 hodiny po požití tablety. Koncentrace kandesartanu v séru lineárně narůstají se zvyšující se dávkou v terapeutickém rozmezí dávek. Ve farmakokinetice kandesartanu nebyly zjištěny žádné rozdíly ve vztahu k pohlaví. Plocha pod křivkou sérové koncentrace versus čas (AUC) u kandesartanu není významně ovlivněna jídlem. Kandesartan se silně váže na plazmatické proteiny (více než 99 %). Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg. Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna jídlem.

Biotransformace/Eliminace

Amlodipin

Terminální eliminační plazmatický poločas je kolem 35-50 hodin a je slučitelný s dávkováním jednou denně. Amlodipin se ve velké míře metabolizuje v játrech na neaktivní metabolity. Močí se vyloučí 10 % původní látky a 60 % metabolitů.

Kandesartan

Kandesartan je vylučován převážně v nezměněné podobě močí a žlučí a pouze v menší míře se metabolizuje v játrech (CYP2C9). Dostupné studie interakcí nenaznačují žádný vliv na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě výsledku studií *in vitro* se neočekávají ani *in vivo* interakce s léky, jejichž metabolismus závisí na izoenzimech CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 cytochromu P450. Terminální poločas kandesartanu je přibližně 9 hodin. Při opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva. Celková plazmatická clearance kandesartanu se pohybuje kolem 0,37 ml/min/kg při renální clearance pohybující se kolem 0,19 ml/min/kg.

K vylučování kandesartanu ledvinami dochází jak glomerulární filtrací, tak i aktivní tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky 14C značeného kandesartan-cilexetilu bylo zjištěno, že přibližně 26 % z podané dávky se vylučuje močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolit. Přibližně 56 % z podané dávky je detekováno ve stolici ve formě kandesartanu a 10 % ve formě neaktivního metabolitu.

Farmakokinetika u zvláštní populace

Porucha funkce jater

Amlodipin

U pacientů s poruchou funkce jater je k dispozici velmi omezené množství klinických dat. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou schopnost clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

Kandesartan

Na základě dvou studií, které zahrnovaly pacienty s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, byl pozorován nárůst průměrného AUC kandesartanu o přibližně 20 % v jedné studii a nárůst o 80 % v druhé studii (viz bod 4.2). S léčbou pacientů se závažným poškozením jater nejsou žádné zkušenosti.

Starší pacienti

Amlodipin

Doba potřebná k dosažení koncentračního maxima amlodipinu v plazmě je u starších pacientů podobná jako u mladší populace. U starších pacientů se projevuje sklon ke snížení clearance amlodipinu s výsledným zvýšením AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Nárůst AUC a eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním byl v souladu s očekáváním u studované skupiny pacientů v příslušném věku.

Kandesartan

U starších pacientů (více než 65 let) jsou hodnoty $C_{\max}$ a AUC kandesartanu zvýšeny přibližně o 50 %, resp. 80 % ve srovnání s mladšími jedinci. Po podání dané dávky kandesartanu je však reakce krevního tlaku u mladých a starších pacientů podobná stejně jako výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Amlodipin

Změny v koncentraci amlodipinu v plazmě nesouvisí s mírou poruchy funkce ledvin. Amlodipin nelze odstranit dialýzou.

Kandesartan

U pacientů s mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou hodnoty $C_{\max}$ a AUC kandesartanu zvýšeny přibližně o 50 %, resp. 70 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí, hodnota $t_{1/2}$ zůstává nezměněna. Odpovídající změny u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin byly přibližně 50% a 110%. Konečný $t_{1/2}$ kandesartanu byl přibližně dvojnásobný u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin. AUC kandesartanu u pacientů podstupujících dialýzu bylo podobné jako u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši ukazují opožděný nástup účinku, prodlouženou dobu porodu a snížení přežívání mláďat u dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka na bázi konceptu mg/kg.

Poruchy fertility

U potkanů léčených amlodipinem v dávkách až do 10 mg/kg/den (8 násobek* maximální doporučené denní dávky pro člověka 10 mg na bázi konceptu mg/m²) nebyl pozorován žádný vliv na plodnost (u samců 64 dní a u samic 14 dní před pářením). V jiné studii na potkanech, ve kterých byli samci léčeni amlodipin besilátem po dobu 30 dní, dávkami srovnatelnými s humánními dávkami v konceptu mg/kg, bylo zjištěno, že dochází

k poklesu plazmatické hladiny hormonu stimulujícího folikuly, hladiny testosteronu, hustoty spermií, počtu zralých spermií a počtu Sertoliho buněk.

Karcinogenita, mutagenita

U myši a potkanů, léčených amlodipinem podávaným v potravě po dobu dvou let, při koncentracích kalkulovaných na denní dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, neukázaly žádné důkazy o karcinogenitě. Nejvyšší dávka (pro myši podobná a pro potkany dvojnásobná* než maximální doporučená klinická dávka 10 mg v konceptu mg/m²) byla blízká maximální tolerované dávce pro myši, ale nikoliv pro potkany. Studie o mutagenitě neodhalily žádný vliv léčivého přípravku na genové či chromosomální úrovni.

*Vztaženo na pacienta o hmotnosti 50 kg.

Kandesartan

V pozdním stádiu těhotenství byla pozorována fetotoxicita (viz bod 4.6).

Nebyly nalezeny známky abnormální systémové toxicity nebo toxicity cílových orgánů při užívání klinicky relevantních dávek. V preklinických bezpečnostních studiích měl kandesartan při vysokých dávkách u myši, potkanů, psů a opic vliv na ledviny a na parametry červených krvinek. Kandesartan způsoboval snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan měl vliv na ledviny (intersticiální nefritida, distenze tubulů, bazofilie tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě). Tyto změny mohou být jako sekundární projev hypotenzního účinku léčivého přípravku a vedou ke změnám renální perfuze. Dále kandesartan vyvolává hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Všechny tyto změny se přisuzují farmakologickému působení kandesartanu. Při užívání terapeutických dávek kandesartanu u lidí, nemá pravděpodobně hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

Nebyl nalezen žádný důkaz o karcinogenitě kandesartanu.

Údaje z *in vitro* a *in vivo* testů mutagenity ukazují, že kandesartan nevykazuje mutagenní nebo klastogenní účinky v podmínkách klinického použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Kukuřičný škrob
Triethyl-citrát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC//Al blistry

Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Caramlo 8 mg/5 mg tablety: 58/246/14-C

Caramlo 16 mg/10 mg tablety: 58/247/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 6. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2022