

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Camdero 8 mg/5 mg tablety
Camdero 16 mg/5 mg tablety
Camdero 16 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Camdero 8 mg/5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilů a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Camdero 16 mg/5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilů a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Camdero 16 mg/10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilů a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Pomocná látka se známým účinkem:

	8 mg/5 mg	16 mg/5 mg	16 mg/10 mg
Laktosa	84,90 mg	76,89 mg	77,30 mg
Sodík	0,32 mg	0,44 mg	0,32 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Camdero 8 mg/5 mg tablety: kulaté, bikonvexní dvouvrstvé tablety. Jedna strana tablety je světle žlutá s možnými světlejšími skvrnami a s vyraženou značkou 8-5, druhá strana tablety je bílá až téměř bílá, s průměrem 8 mm a tloušťkou 3,7–4,7 mm.

Camdero 16 mg/5 mg tablety: kulaté, mírně bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna strana tablety je světle růžová s možnými světlejšími skvrnami a tmavšími tečkami a s vyraženou značkou 16-5, druhá strana tablety je bílá až téměř bílá, s průměrem 9 mm a tloušťkou 4,0–5,0 mm.

Camdero 16 mg/10 mg tablety: kulaté, bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna strana tablety je světle růžová s možnými světlejšími skvrnami a tmavšími tečkami a s vyraženou značkou 16-10, druhá strana tablety je bílá až téměř bílá, s průměrem 8 mm a tloušťkou 3,7–4,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Camdero je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak již je dostatečně kontrolován souběžně podávanými stejnými dávkami kandesartanu a amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Camdero je jedna tableta denně.

Fixní kombinace dávek není vhodná k počáteční terapii.

Před přechodem na přípravek Camdero mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých složek užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Camdero má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřebná žádná úprava počáteční dávky, ale při zvyšování dávek je nutná opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo s poruchou funkce ledvin v konečném stadiu (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou klinické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Amlodipin a kandesartan-cilexetil nejsou dialyzovatelné.

Porucha funkce jater

Přípravek Camdero je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma, proto se přípravek Camdero má podávat s opatrností.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Camdero se může užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.
- Děti ve věku do 1 roku (viz bod 5.3).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Souběžné užívání přípravku Camdero s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kandesartan

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotensin II byl hlášen intestinální angioedém včetně kandesartanu (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotensin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kandesartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 angiotensin 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 angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících systém renin-angiotensin-aldosteron lze u citlivých pacientů léčených přípravkem Camdero očekávat změny funkce ledvin.

V případě použití kandesartanu u hypertenzních pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelně sledovat sérové hladiny kreatininu a draslíku. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo s poruchou funkce ledvin v konečném stadiu (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou omezené. U takových pacientů je třeba kandesartan-cilexetil opatrně titrovat za důkladného monitorování krevního tlaku.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním musí zahrnovat pravidelné hodnocení funkce ledvin, především u pacientů ve věku 75 let a starších a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při titraci dávky kandesartan-cilexetilu se doporučuje monitorování sérového kreatininu a draslíku. Do klinických studií srdečního selhání nebyli zahrnuti pacienti se sérovým kreatininem > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Souběžná léčba ACE inhibitorem při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je kandesartan-cilexetil užíván v kombinaci s inhibitorem ACE (viz bod 4.8). Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a kandesartan-cilexetilu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být užívány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT1-receptorů v důsledku snížení objemu plazmy a aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron. Z tohoto důvodu musí být u pacientů na hemodialýze kandesartan-cilexetil opatrně titrován za pečlivého monitorování krevního tlaku.

Stenóza renální arterie

Léčiva, která ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, včetně antagonistů receptoru angiotensin II (AIIRA) mohou zvyšovat hodnotu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie jediné ledviny.

Transplantace ledvin

S podáváním kandesartan-cilexetilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Hypotenze

V průběhu léčby pacientů se srdečním selháním pomocí kandesartan-cilexetilu může docházet k hypotenzi. K hypotenzi může dojít také u hypertenzních pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, například u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik. Na počátku léčby je vhodné postupovat se zvýšenou opatrností a snažit se o úpravu hypovolemie.

U dětí s možnou deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených diuretiky, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin) má být léčba kandesartanem zahájena pod pečlivým lékařským dohledem a má být zvažena nižší počáteční dávka (viz bod 4.2).

Anestezie a chirurgický zákrok

U pacientů léčených antagonisty angiotensinu II se může po dobu anestezie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze v důsledku blokády renin-angiotensinového systému. Velmi vzácně může být hypotenze těžká do té míry, že bude vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

Stenóza aortální a mitrální chlopně (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Podobně jako u jiných vazodilatancií je nutné věnovat zvláštní pozornost pacientům s hemodynamicky významnou aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nebudou na podávání antihypertenziv, která působí prostřednictvím inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron, reagovat. Podávání kandesartan-cilexetilu se tedy u této populace nedoporučuje.

Hyperkalemie

Souběžné podávání kandesartan-cilexetilu a draslík šetřících diuretik, doplňků draslíku, náhražek soli obsahujících draslík nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin), může způsobit zvýšení hladiny draslíku v séru u pacientů s hypertenzí. Doporučuje se dle potřeby monitorování hladiny draslíku.

U pacientů se srdečním selháním léčených kandesartan-cilexetilem se může vyskytnout hyperkalemie. Doporučuje se pravidelné sledování hladin draslíku v séru. Kombinace inhibitorů ACE a draslík šetřících diuretik (např. spironolakton) a kandesartan-cilexetilu se nedoporučuje a je vhodné ji zvažovat pouze po pečlivém vyhodnocení potenciálního přínosu a rizik.

Všeobecně

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo primárním renálním onemocněním, včetně stenózy renální arterie), byla léčba jinými léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém, spojená s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie nebo vzácně akutního renálního selhání. Možnost podobných účinků nelze u AIIRA vyloučit. Podobně jako u jiných antihypertenziv může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo cerebrovaskulární ischemickou chorobou vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. Antihypertenzní účinek kandesartanu může být zvýšen jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak, které jsou předepisovány jako antihypertenziva nebo k jiným indikacím.

Těhotenství

Podávání antagonistů angiotensinu II (AIIRA) nesmí být zahájeno během těhotenství. Pokud se terapie AIIRA nepovažuje za zásadní, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní terapii, která má stanovený bezpečnostní profil pro použití během těhotenství. Při potvrzeném těhotenství je třeba podávání léčby AIIRA ihned ukončit a je-li to vhodné, zahájit alternativní terapii (viz body 4.3 a 4.6).

Amlodipin

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s měštnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávek (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U těchto pacientů lze použít amlodipin v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Přípravek Camdero obsahuje laktosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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 související s kandesartanem

V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku byl sledován hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (např. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce s těmito léčivými přípravky.

Souběžné podávání draslíků šetřících diuretik, doplňků obsahujících draslíky, náhrad solí obsahujících draslíky či jiných léků, které mohou zvyšovat sérovou hladinu draslíku (např. heparin) může vést ke zvyšování hladiny draslíku v séru. Je třeba podle potřeby monitorovat hodnoty draslíku (viz bod 4.4).

Při souběžném podávání inhibitorů ACE a přípravků s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v séru s projevy toxicity. Podobný účinek může nastat u AIIIRA. Použití kandesartanu s lithiem se nedoporučuje. Pokud se prokáže, že je taková kombinace nezbytná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Při souběžném podávání AIIIRA s nesteroidními antiflogistiky (NSAID) (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a s neselektivními NSAID) může docházet k oslabení antihypertenzního účinku.

Podobně jako u ACE inhibitorů může souběžné užívání AIIIRA a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště pak u pacientů se stávající špatnou funkcí ledvin. Tato kombinace se má podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a je třeba uvažovat o monitorování funkce ledvin po zahájení souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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).

Interakce související s amlodipinem

Účinky jiných léků na amlodipin

CYP3A4 inhibitory:

Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Klarithromycin:

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin souběžně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván souběžně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

CYP3A4 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.

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

Dantrolen (infuze):

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

Takrolimus:

Existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu, pokud se podává souběžně s amlodipinem, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je nutné při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku 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 inhibitorů mTOR.

Cyklosporin:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0–40 %). Je třeba uvážit sledování hladin

cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin:

Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Camdero se nedoporučuje užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství, protože nejsou k dispozici žádná data a bezpečnostní profil u amlodipinu ani kandesartanu nebyl stanoven, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kandesartan

Během prvního trimestru těhotenství se podávání AIIRA nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání AIIRA je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické důkazy ohledně teratogenního rizika po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRA, mohou u této skupiny léčiv existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro podávání v těhotenství. Je-li těhotenství prokázáno, léčba AIIRA má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že podávání AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Novorozenci matek, které AIIRA užívaly, mají být pečlivě sledováni z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Přípravek Camdero se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby s lépe stanoveným profilem bezpečnosti pro podávání během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Nejsou k dispozici žádné informace o podávání kandesartanu během kojení.

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence,

má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojení není známý.

Fertilita

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

Kandesartan

Kandesartan neměl nežádoucí účinky na fertilitu samců a samic potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Camdero může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Camdero trpících závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou může být schopnost reakce snížena. Je nutná opatrnost, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Fixní kombinace dávek

Nebyly provedeny žádné klinické studie. Nežádoucí účinky pozorované u určité aktivní složky jsou popsány níže.

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jedné z jednotlivých složek (kandesartanu nebo amlodipinu) mohou být potenciálně také nežádoucími účinky přípravku Camdero, i když nebyly v klinických hodnoceních nebo po uvedení na trh pozorovány.

Souhrn bezpečnostního profilu

Kandesartan

Nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických studiích byly mírné a přechodné. Celkový výskyt nežádoucích účinků neprokázal závislost na dávce ani věku. Nutnost přerušit léčbu v důsledku výskytu nežádoucích účinků byla stejná ve skupině kandesartan-cilexetilu (3,1 %) a ve skupině s placebem (3,2 %).

Na základě souhrnné analýzy údajů z klinických studií u pacientů s hypertenzí byly definovány nežádoucí účinky na kandesartan-cilexetil na základě výskytu nežádoucích účinků u nejméně o 1 % vyšší než výskyt nežádoucích účinků zaznamenaný u placeba. Na základě této definice byly nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky závratě/vertigo, bolest hlavy a respirační infekce.

Amlodipin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během léčby amlodipinem nebo kandesartanem, jsou uvedené odděleně a zařazené podle klasifikace MedDRA podle tělesného systému a podle následující frekvence:

- 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)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
--------------------------	------------------	-----------

podle MedDRA		Amlodipin	Kandesartan
Infekce a infestace	Respirační infekce	-	časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie, trombocytopenie	velmi vzácné	-
	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza	-	velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	velmi vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie, hyponatremie	-	velmi vzácné
	Hyperglykemie	velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost	méně časté	-
	Zmatenost	vzácné	-
Poruchy nervového systému	Závratě	časté	časté
	Vertigo	-	časté
	Somnolence	časté	-
	Bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)	časté	časté
	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie	méně časté	-
	Hypertonie, periferní neuropatie	velmi vzácné	-
	Extrapyramidová porucha	není známo	
Poruchy oka	Porucha zraku (včetně diplopie)	časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	méně časté	-
Srdeční poruchy	Palpitace	časté	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	méně časté	
	Infarkt myokardu	velmi vzácné	-
Cévní poruchy	Zrudnutí	časté	
	Hypotenze	méně časté	časté
	Vaskulitida	velmi vzácné	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	časté	-
	Rinitida	méně časté	-
	Kašel	méně časté	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, dyspepsie, změna funkce střev (včetně zácpy)	časté	-
	Nauzea	časté	velmi vzácné
	Zvracení, sucho v ústech	méně časté	-
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	velmi vzácné	-
	Průjem	časté	není známo
	Intestinální angioedém	-	velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater či hepatitida	-	velmi vzácné
	Hepatitida, žloutenka	velmi vzácné	-
	Zvýšení jaterních enzymů	velmi vzácné *	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní	Vyrážka, pruritus, kopřivka	méně časté	velmi vzácné

tkáně	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, exantém	méně časté	-
	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita	velmi vzácné	-
	Angioedém	velmi vzácné	velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kotníků, svalové křeče	časté	-
	Myalgie, artralgie, bolest zad	méně časté	velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Poškození ledvin včetně selhání ledvin u náchylných pacientů (viz bod 4.4)	-	velmi vzácné
	Poruchy močení, nykturie, zvýšená četnost močení	méně časté	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence, gynekomastie	méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	velmi časté	-
	Únava, astenie	časté	-
	Malátnost, bolest na hrudi, bolest	méně časté	-
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	méně časté	-

*nejčastěji odpovídající cholestáze

Kandesartan

Laboratorní nálezy

Obecně nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv podávání kandesartan-cilexetilu na rutinně stanovované laboratorní hodnoty. Podobně jako u ostatních inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron bylo pozorováno malé snížení hladin hemoglobinu. Rutinní laboratorní monitorování pacientů léčených kandesartan-cilexetilem není obvykle nutné. U pacientů s poruchou funkce ledvin se však doporučuje provádět pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu.

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

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování kandesartanem bude symptomatická hypotenze a závrať. V individuálních případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) u dospělých byla pacientova rekonvalescence bez výskytu dalších příznaků.

U lidí jsou zkušenosti se záměrným předávkováním amlodipinem omezené. Dostupná data ukazují, že velké předávkování amlodipinem může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolouvaná systémová hypotenze vedoucí až

k šoku a úmrtí.

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.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování přípravkem Camdero vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vasokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během 2 hodin po požití amlodipinu 10 mg snižuje absorpci amlodipinu.

Není pravděpodobné, že by kandesartan a amlodipin byly odstraněny hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, blokátory receptorů pro angiotensin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB07.

Kandesartan

Angiotensin II je hlavním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má významnou úlohu v patogenezi hypertrofie a poškození konečných orgánů. Hlavní fyziologické účinky angiotensinu II, jako je vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace vodní a minerálové homeostázy a stimulace buněčného růstu, jsou zprostředkovány receptorem typu 1 (AT1).

Kandesartan-cilexetil je pro léčivo vhodné pro perorální podání. Kandesartan-cilexetil se v průběhu absorpce z gastrointestinálního traktu hydrolyzou esterové vazby rychle přeměňuje na farmakologicky aktivní metabolit, kandesartan. Kandesartan je AIIRA, selektivní vůči typu AT1, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá žádnou agonistickou aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, který přeměňuje angiotenzin I na angiotensin II a degraduje bradykinin. Nemá žádný vliv na ACE a nepotencuje bradykinin ani substanci P. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan a ACE inhibitory byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže na další hormonální receptory ani iontové kanály, které jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému, ani je jakkoli neblokuje. Blokáda receptorů pro angiotensin II (AT1) vyvolává na dávce závislý vzestup plazmatických hladin reninu, angiotensinu I a II a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí způsobuje kandesartan v závislosti na dávce dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je vyvolán poklesem systémové periferní rezistence bez reflexního zrychlení tepu. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku těžké nebo přehnané hypotenze nebo tzv. „rebound“ fenoménu po přerušení léčby.

Po jednorázovém podání kandesartan-cilexetilu dochází k nástupu antihypertenzního účinku obecně v průběhu 2 hodin. Při pokračující léčbě se maximálního antihypertenzního účinku, bez ohledu na

podávanou dávkou, dosáhne do 4 týdnů, přičemž antihypertenzní účinek při dlouhodobém podávání přetrvává. Výsledky metaanalýzy ukázaly, že průměrný aditivní účinek při zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně byl malý. Při zohlednění interindividuální variability se u některých pacientů dá očekávat více než průměrný účinek. Podáním kandesartan-cilexetilu jednou denně se účinně a plynulě snížení krevního tlaku udržuje po dobu 24 hodin, s malými rozdíly mezi maximálními a minimálními hodnotami krevního tlaku naměřenými mezi podáním jednotlivých dávek. Antihypertenzní účinek a tolerabilita kandesartanu a losartanu byly porovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích na 1 268 pacientech s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Nejnižší dosažené snížení krevního tlaku (systola/diastola) bylo 13,1/10,5 mmHg pro kandesartan-cilexetil 32 mg jednou denně a 10,0/8,7 mmHg pro draselnou sůl losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl ve snížení krevního tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Pokud se kandesartan-cilexetil podává spolu s hydrochlorothiazidem, má aditivní účinek na snížení krevního tlaku. Zvýšený antihypertenzní účinek se pozoruje i při kombinaci kandesartan-cilexetilu s amlodipinem či felodipinem.

Léky blokující renin-angiotensin-aldosteron systém mají méně výrazný antihypertenzní účinek u pacientů černé barvy pleti (obvykle jde o „nízkoreninovou“ populaci), než u ostatních pacientů. Týká se to i kandesartanu. V otevřené klinické studii, které se zúčastnilo 5 156 pacientů s diastolickou hypertenzí, bylo snížení krevního tlaku po dobu léčby kandesartanem signifikantně nižší u pacientů černé barvy pleti, než u ostatních pacientů (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a nemá buď žádný účinek na rychlost glomerulární filtrace, nebo ji zvyšuje, přičemž renální cévní rezistence a filtrační frakce jsou sníženy. V tříměsíční klinické studii u hyperteniků s diabetes mellitus 2. typu a s mikroalbuminurií snížila antihypertenzní léčba kandesartan-cilexetilem vylučování albuminu močí (střední hodnota poměru albumin/kreatinin 30 %, 95% CI, rozmezí 15–42 %). V současnosti nejsou k dispozici údaje o vlivu kandesartanu na progresi onemocnění do diabetické nefropatie.

V randomizované klinické studii se 4 937 staršími pacienty (věk 70–89, z toho 21 % 80letých a starších) s lehkou až středně těžkou hypertenzí sledovaných v průměru 3,7 roku byl sledován účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8–16 mg (střední hodnota 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby.

Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak z 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mmHg. V primárním cílovém parametru hodnocení, kterým byly těžké kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu), nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1 000 pacientů/rok ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30 případy na 1 000 pacientů/rok v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89; 95% interval spolehlivosti 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 angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 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.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginy, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení zatížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemii postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1× denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plazmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Kandesartan

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je absolutní biologická dostupnost asi 40 %. Relativní biologická dostupnost po podání tablet je v porovnání se stejným perorálním roztokem 34 % s velmi malou variabilitou. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost tabletové lékové formy je tudíž 14 %. Střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo 3 až 4 hodiny po podání tablety. Plazmatické koncentrace kandesartanu se v rozmezí terapeutických dávek lineárně zvyšují s dávkou. Nebyly pozorovány rozdíly ve farmakokinetice kandesartanu v závislosti na pohlaví. Plocha pod křivkou koncentrací kandesartanu v plazmě v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Kandesartan se silně váže na plazmatické bílkoviny (z více než 99 %). Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna příjmem potravy.

Amlodipin

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře resorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace a eliminace

Kandesartan

Kandesartan se eliminuje převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře se metabolizuje v játrech (CYP2C9). Dostupné studie vzájemného působení neuvádějí žádný účinek na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě údajů *in vitro* se nepředpokládá žádná interakce *in vivo* u léků, jejichž metabolismus závisí na isoenzýmech CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 či CYP3A4 cytochromu P450. Konečný poločas eliminace kandesartanu činí přibližně 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Celková plazmatická clearance kandesartanu je asi 0,37 ml/min/kg, přičemž renální clearance je asi 0,19 ml/min/kg. K renální eliminaci kandesartanu dochází jak glomerulární filtrací, tak aktivní tubulární sekrecí. Po perorálním podání kandesartan-cilexetilu značeného ¹⁴C je 26 % dávky vyloučeno močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolity, zatímco 56 % dávky je vyloučeno stolicí jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolit.

Amlodipin

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35–50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

Starší populace

Kandesartan

U starších osob (nad 65 let) se ve srovnání s mladými zvyšuje hodnota kandesartanu C_{max} o 50 % a AUC o 80 %. Vliv podané dávky kandesartan-cilexetilu na krevní tlak i frekvenci výskytu nežádoucích účinků jsou však v obou věkových skupinách podobné (viz bod 4.2).

Amlodipin

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Porucha funkce ledvin

Kandesartan

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin bylo u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin po opakovaném podání přípravku pozorováno zvýšení hodnot C_{max} o 50 % a AUC o 70 %, ale hodnoty $t_{1/2}$ nebyly změněny. Odpovídající změny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly přibližně 50 %, resp. 110 %.

Terminální $t_{1/2}$ kandesartanu bylo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přibližně dvakrát delší. AUC kandesartanu je u hemodialyzovaných pacientů podobná jako u pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Amlodipin

Změny v koncentraci amlodipinu v plazmě nesouvisí s mírou poruchy funkce ledvin, proto se

doporučuje normální dávkování. Amlodipin nelze odstranit dialýzou.

Porucha funkce jater

Kandesartan

Ve dvou studiích zahrnujících pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater došlo k nárůstu průměrného AUC kandesartanu o přibližně 20 % v jedné studii a 80 % ve druhé studii (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici zkušenosti s pacienty s těžkou poruchou funkce jater.

Amlodipin

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kandesartan

Neexistuje žádný důkaz abnormální systémové či lokální orgánové toxicity při klinicky relevantních dávkách. V předklinických studiích bezpečnosti vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myší, potkanů, psů a opic. Kandesartan způsoboval snížení parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit).

Kandesartan způsoboval účinky na ledviny (jako např. intersticiální nefritida, dilatace tubulů, basofilních tubulů, zvýšení plazmatických koncentrací močoviny a kreatininu), které mohou být sekundární v důsledku hypotenzního účinku vedoucího k alteraci perfúze ledvin. Dále kandesartan vyvolával hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Má se za to, že tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu.

Nezdá se, že by hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk byla klinicky relevantní při použití terapeutických dávek kandesartanu.

V pokročilých stádiích těhotenství byla pozorována fetotoxicita (viz bod 4.6).

Údaje ze zkoušek mutagenity *in vitro* a *in vivo* ukazují, že kandesartan nebude mít za podmínek klinického používání mutagenní či klastogenní aktivitu.

Nebyly zjištěny žádné důkazy karcinogenity.

Systém renin-angiotensin-aldosteron hraje kritickou roli ve vývoji ledvin *in utero*.

Ukázalo se, že blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron vede u velmi mladých myší k abnormálnímu vývoji ledvin. Podávání léků, které působí přímo na systém renin-angiotensin-aldosteron, může změnit normální vývoj ledvin.

Děti mladší než 1 rok proto nemají dostávat kandesartan (viz bod 4.3).

Amlodipin

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8×* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²).

V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz

o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza 102

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Monohdrát laktosy

Kukuřičný škrob

Hyprolosa (typ EF)

Makrogol 8000

Vápenatá sůl karmelosy

Žlutý oxid železitý (E 172) - *pro tablety 8 mg/5 mg a 16 mg/10 mg*

Červený oxid železitý (E 172) - *pro tablety 16 mg/5 mg a 16 mg/10 mg*

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikosti balení (blister OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 a 100 tablet v papírové krabičce.

Velikosti balení (perforovaný jednodávkový blister OPA/Al/PVC//Al): 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1 a 100 × 1 tableta v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Camdero 8 mg/5 mg tablety: 58/951/16-C
Camdero 16 mg/5 mg tablety: 58/952/16-C
Camdero 16 mg/10 mg tablety: 58/431/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8 mg/5 mg tablety, 16 mg/5 mg tablety
Datum první registrace: 21. 2. 2018

16 mg/10 mg tablety
Datum první registrace: 28. 1. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).