CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Camlocor, 8 mg + 5 mg, tabletki
Camlocor, 16 mg + 5 mg, tabletki
Camlocor, 16 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Camlocor, 8 mg + 5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Camlocor, 16 mg + 5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Camlocor, 16 mg + 10 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	8 mg + 5 mg	16 mg + 5 mg	16 mg + 10 mg
Laktoza	84,90 mg	76,89 mg	77,30 mg
Sód	0,32 mg	0,44 mg	0,32 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Camlocor, 8 mg + 5 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna strona tabletki jest bladożółta z możliwymi jaśniejszymi plamkami oraz z oznakowaniem 8-5, druga strona tabletki jest biała do prawie białej. Wymiary tabletki: średnica 8 mm, grubość 3,7 – 4,7 mm.

Camlocor, 16 mg + 5 mg
Okrągłe, lekko obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna strona tabletki jest jasnoróżowa, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi plamkami oraz z oznakowaniem 16-5, druga strona tabletki jest biała do prawie białej. Wymiary tabletki: średnica 9 mm, grubość 4,0 - 5,0 mm.

Camlocor, 16 mg + 10 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna strona tabletki jest bladoróżowa, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi plamkami oraz z oznakowaniem 16-10, druga strona tabletki jest biała do prawie białej. Wymiary tabletki: średnica 8 mm, grubość 3,7 - 4,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Camlocor jest wskazany w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów

dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i kandesartanu w takich samych dawkach jak w produkcie Camlocor.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka produktu Camlocor to 1 tabletka na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed zastosowaniem produktu Camlocor należy uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w tym samym czasie. Dawka leku Camlocor powinna być zgodna z dawkami poszczególnych substancji czynnych w momencie zmiany leczenia na stosowanie produktu złożonego.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku, ale wymagana jest ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) są ograniczone (patrz punkt 4.4).
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek.
Amlodypiny i kandesartanu cyleksetylu nie można usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie produktu leczniczego Camlocor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).
Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt Camlocor należy stosować z zachowaniem ostrożności.

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

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt Camlocor można stosować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale serca.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kandesartan

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności nerek
Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów podatnych, przyjmujących produkt leczniczy Camlocor, mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek.
Podczas stosowania produktu leczniczego Camlocor u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) są ograniczone. W tej grupie pacjentów ustalanie dawki produktu leczniczego Camlocor powinno być ostrożne i połączone z dokładną kontrolą ciśnienia tętniczego. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna uwzględniać okresowe badania czynności nerek, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 75 lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie ustalania dawki kandesartanu zalecane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. W badaniach klinicznych dotyczących niewydolności serca nie uczestniczyli pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi >265 μmol/l (>3 mg/dl).

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca
Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, jeśli kandesartan jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. Również nie zaleca się trójskładnikowego skojarzenia inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu. Stosowanie takiego leczenia skojarzonego wymaga nadzoru specjalisty oraz monitorowania czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego.
Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hemodializa
U pacjentów poddawanych dializoterapii blokada receptora AT_1 może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego, na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym u pacjentów poddawanych hemodializoterapii należy ostrożnie zwiększać dawkę kandesartanu, uważnie kontrolując ciśnienie tętnicze.

Zwężenie tętnicy nerkowej
Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs), mogą zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze
Podczas stosowania kandesartanu u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie może także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, na przykład u pacjentów przyjmujących duże dawki leków moczopędnych. W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz wyrównać hipowolemię.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek), leczenie kandesartanem należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne
Na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna u pacjentów leczonych antagonistami angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i może być konieczne podanie dożylne płynów i (lub) leków zwężających naczynia krwionośne.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej (kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory)
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym na ogół nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym nie zaleca się stosowania kandesartanu w tej grupie pacjentów.

Hiperkaliemia
Jednoczesne podawanie kandesartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.
U pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących kandesartan może wystąpić hiperkaliemia. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolaktonu) i kandesartanu; takie leczenie skojarzone może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Ogólne
U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek zależą w znacznej mierze od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ prowadziło do ciężkiego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadko, do ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnych objawów podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone przez inne leki o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze, zarówno stosowane w leczeniu nadciśnienia, jak i w innych wskazaniach.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Amlodypina

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca
Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartość AUC zwiększeniu. Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy więc rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zazwyczaj zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są zależne od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Camlocor zawiera laktozę i sód
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z kandesartanem
W klinicznych badaniach farmakokinetyki uwzględniono następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypinę i enarapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi innymi lekami.

Jednoczesne podawanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego podawania soli litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego podawania z AIIRAs. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i kandesartanu. Jednak jeśli jest to niezbędne, zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIRAs i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawce > 3g na dobę i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRAs i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ciężkiej niewydolności nerek, oraz prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

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

Interakcje związane z amlodypiną
Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, nawet znaczne, stężenia amlodypiny w osoczu, powodujące zwiększenie ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Klarytromycyna: Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się ścisłą obserwację pacjentów.

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

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność amlodypiny, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (infuzja): U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze
Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR): Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny ani u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę oraz w razie konieczności zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna: Jednoczesne, wielokrotne podawania amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę, w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zaleca się stosowania produktu Camlocor podczas pierwszego trymestru ciąży, ponieważ brak danych oraz ustalonego profilu bezpieczeństwa, zarówno dla amlodypiny jak i dla kandesartanu. Stosowanie produktu Camlocor jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kandesartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność

nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).
Stosowanie podczas ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, jeśli nie ma możliwości podania innego, bezpieczniejszego leku oraz jeśli choroba podstawowa stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Camlocor u kobiet karmiących piersią i należy zastosować inny lek, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania, w szczególności w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Płodność
Amlodypina
U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność nie są wystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

Kandesartan
Kandesartan nie miał niepożądanego wpływu na płodność samców i samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Camlocor wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zdolność reakcji może być zaburzona, jeśli u pacjenta przyjmującego Camlocor wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. Należy zachować ostrożność, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Produkt złożony
Nie przeprowadzono badań klinicznych. Poniżej opisano działania niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania poszczególnych substancji czynnych osobno.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania jednego ze składników produktu leczniczego (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu Camlocor, nawet jeśli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Kandesartan
W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie wykazano związku między wielkością dawki lub wiekiem pacjenta a występowaniem działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie kandesartanu cyleksetylu (3,1%), jak i w grupie placebo (3,2%).

W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylu były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, ból głowy i zakażenia układu oddechowego.

Amlodypina
Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.

Podczas leczenia amlodypiną lub kandesartanem w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane, które przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA i następującą częstością występowania:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość występowania**	
		Amlodypina	**Kandesartan**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych	-	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia, neutropenia, agranulocytoza	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia, hiponatremia	-	Bardzo rzadko
	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność	Niezbyt często	-
	Dezorientacja	Rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Senność	Często	-
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja	Niezbyt często	-
	Hipertonia, neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-

	Zespół pozapiramidowy	Nieznana	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)	Często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Niezbyt często	
	Zawał serca	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	Często	
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	-
	Nieżyt błony śluzowej nosa	Niezbyt często	-
	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym zaparcie)	Często	-
	Nudności	Często	Bardzo rzadko
	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	-
	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Biegunka	Często	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie wątroby, żółtaczka	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko*	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Łysienie, plamica, odbarwienia skóry, wzmożona potliwość, wykwit	Niezbyt często	-
	Rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Toksyczna martwica naskórka	Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni	Często	-
	Ból mięśni, ból stawów, ból pleców	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia mikcji, oddawanie	Niezbyt często	-

	moczu w nocy, zwiększona częstotliwość oddawania moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja, ginekomastia	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki	Bardzo często	-
	Zmęczenie, astenia	Często	-
	Złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, ból	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-

* przeważnie związane z cholestazą

Kandesartan

Badania diagnostyczne

Ogólnie nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu kandesartanu cyleksetylu na wyniki rutynowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów leczonych kandesartanem cyleksetylu zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych, główne objawy przedawkowania kandesartanu to objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia odbywał się bez powikłań.

Doświadczenia dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone. Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z odruchową tachykardią. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, prowadzącego do wstrząsu zakończonego zgonem.

Leczenie

Klinicznie znaczące niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Camlocor wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego pomocne może być podanie leku zwężającego naczynia krwionośne, jeśli nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało wchłanianie amlodypiny.

Usunięcie zarówno kandesartanu, jak i amlodypiny podczas hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB07

Kandesartan
Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i mającym znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa też rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Najważniejsze działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz stymulacja wzrostu komórek odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Jest szybko przekształcany w substancję czynną, kandesartan, poprzez hydrolizę estru, podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest AIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1, o silnym wiązaniu z receptorem i powolną dysocjacją z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.
Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Kandesartan nie ma wpływu na ACE ani nie nasila działania bradykininy i substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których porównywano kandesartan z inhibitorami ACE, występowanie kaszlu było rzadsze u pacjentów przyjmujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie blokuje ani nie wiąże się z innymi receptorami hormonów lub kanałami jonowymi o dużym znaczeniu w regulacji krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze
Kandesartan stosowany w nadciśnieniu tętniczym, powoduje zależne od dawki długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego, bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Po zażyciu pierwszej dawki nie występuje znaczne lub przedłużające się niedociśnienie tętnicze, a po zakończeniu leczenia nie obserwuje się działania „z odbicia".

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu, działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas długotrwałego leczenia pełne działanie przeciwnadciśnieniowe następuje zazwyczaj, niezależnie od przyjmowanej dawki, w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego stosowania leku. Zgodnie z wynikami metaanalizy, średnie zwiększenie skuteczności leczenia po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę występowanie różnic międzyosobniczych, u niektórych pacjentów można spodziewać się większej skuteczności po zwiększeniu dawki. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego, utrzymujące się przez ponad 24 godziny; między kolejnymi dawkami występuje niewielka różnica pomiędzy maksymalnym i minimalnym działaniem leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku wynosiło

13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasowego w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazydem obniżenie ciśnienia tętniczego jest addytywne. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, kiedy kandesartan cyleksetylu podawany był w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie przeciwnadciśnieniowe leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (populacja ze zwykle mniejszą aktywnością reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z rozkurczowym nadciśnieniem tętniczym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie wpływa, albo zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego, zmniejszając nerkowy opór naczyniowy oraz frakcję filtracyjną. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylu, zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*), z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat lub starszych) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio 3,7 roku, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg) na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze obniżyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta). W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjento-lat, natomiast w grupie kontrolnej 30 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, p = 0,19).

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina
Amlodypina jest antagonistą wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub inhibitor jonów wapnia), hamującym przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie został w pełni ustalony, ale amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:
1. Amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki, zmniejszając w ten sposób całkowity opór obwodowy (*afterload*), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zużycie energii przez mięsień serca i zmniejsza zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie również rozszerzanie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny. Z powodu powolnego początku działania, podczas stosowania amlodypiny nie występuje ostre niedociśnienie tętnicze.

Podawanie amlodypiny nie wiązało się z żadnymi metabolicznymi działaniami niepożądanymi ani ze zmianami stężenia lipidów w osoczu; jest odpowiednie u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja
Kandesartan
Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z doustnym podaniem roztworu, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi zatem 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 do 4 godzin od zażycia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa istotnie na wielkość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Amlodypina
Po doustnym podaniu dawki terapeutycznej amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach od podania. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% związana z białkami osocza.

Pokarm nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i eliminacja
Kandesartan
Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji nie wykazały działania na CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro*, wystąpienie *in vivo* interakcji z lekami, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450 jest mało prawdopodobne. Końcowy okres półtrwania kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieczynnych metabolitów, natomiast z kałem wydala się 56% dawki w postaci kandesartanu i 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Amlodypina
Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów; 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Osoby w podeszłym wieku
Kandesartan
U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) C_{max} i AUC kandesartanu zwiększa się o około 50% i 80%, odpowiednio, w porównaniu z osobami młodszymi. Jednakże działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu kandesartanu cyleksetylu są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Amlodypina
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest porównywalny w przypadku pacjentów młodych i w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były zgodne ze spodziewanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Kandesartan
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, C_{max} i AUC kandesartanu zwiększa się o około 50% i 70%, odpowiednio, podczas wielokrotnego podawania, natomiast okres półtrwania nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powyższe zmiany wynoszą około 50% i 110%, odpowiednio. Końcowy okres półtrwania kandesartanu wydłuża się około dwukrotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. AUC pacjentów poddawanych hemodializoterapii jest podobne do stwierdzanego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Amlodypina
Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłej dawce. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Kandesartan
W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zwiększenie średniego AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina
Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny, co skutkuje wydłużeniem okresu półtrwania oraz zwiększeniem AUC o około 40% – 60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kandesartan
Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania kandesartanu w dawkach leczniczych. Badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu).
Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny do niedociśnienia powodującego zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te wynikają z farmakologicznego działania kandesartanu. Nie obserwowano rozrostu (przerostu) komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi podczas stosowania kandesartanu w dawkach terapeutycznych.

W późniejszym okresie ciąży obserwowano toksyczny wpływ na płód (patrz punkt 4.6).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących działania mutagennego nie wykazywały ani działania mutagennego ani klastogennego w warunkach stosowania klinicznego.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

Amlodypina
Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m^2 powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem).
W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m^2 pc.*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza, typ EF
Makrogol 8000
Karmeloza wapniowa
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tabletki 8 mg + 5 mg oraz 16 mg + 10 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tabletki 16 mg + 5 mg oraz 16 mg + 10 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 lub 100 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z

lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Camlocor, 8 mg + 5 mg, tabletki: 24633 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Camlocor, 16 mg + 5 mg, tabletki: 24634 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Camlocor, 16 mg + 10 mg, tabletki: 25684 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

8 mg + 5 mg, 16 mg + 5 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2018 r.

16 mg + 5 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.08.2020 r.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:
Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.:
Cena detaliczna 12,21 zł dla Camlocor 8/5 mg x 28 tabletek. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 5,90 zł dla Camlocor 8/5 mg x 28 tabletek.
Cena detaliczna 23,53 zł dla Camlocor 16/5 mg x 28 tabletek. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 10,92 zł dla Camlocor 16/5 mg x 28 tabletek.
Cena detaliczna 23,53 zł dla Camlocor 16/10 mg x 28 tabletek. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta) wynosi 10,92 zł dla Camlocor 16/10 mg x 28 tabletek.