

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140355
Разрешение №	01-04-2025
BG/MA/MP -	68315
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карамло 16 mg/10 mg таблетки
Caramlo 16 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат) (amlodipine (as amlodipine besilate)).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 121,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Карамло 16 mg/10 mg: Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с диаметър приблизително 8 mm, с делителна черта от двете страни, гравирани с „16 16“ от едната страна и „10 10“ от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карамло е показан като заместваща терапия при възрастни пациенти с есенциална хипертония, чието кръвно налягане е адекватно контролирано с амлодипин и кандесартан, прилагани едновременно в същото дозово ниво.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите трябва да използват концентрация съответстваща на тяхното предишно лечение.

Налични са различни концентрации от този лекарствен продукт за обичайните дози.

Доза от 8 mg кандесартан цилексетил и 5 mg амлодипин и дневно се прилага като 1 таблетка Карамло 8 mg/5 mg.

Доза от 16 mg кандесартан цилексетил и 10 mg амлодипин и дневно се прилага като 2 таблетки Карамло 8 mg/5 mg или 1 таблетка Карамло 16 mg/10 mg.

Максималната дневна доза кандесартан цилексетил е 32 mg и максималната дневна доза амлодипин е 10 mg.

Старческа възраст (на възраст 65 години или повече)

Необходимо е повишено внимание при повишаване на дозата (виж точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са установени препоръки за дозиране при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Карамло е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при пациенти с холестаза (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2).



Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс $> 15 \text{ ml/min}$, виж точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се проследяване на нивата на калия и креатинина при умерено бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Карамло при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките могат да се приемат с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, дихидропиридинови деривати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка хипотония
- Шок, включително кардиогенен шок
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Втори и трети триместър на бременността (виж точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Едновременната употреба на Карамло с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата (виж точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (виж точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна недостатъчност

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промени в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.



Кандесартан

Бъбречно увреждане

Както при лечение с други средства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при чувствителни пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция при лечение с кандесартан.

Когато кандесартан се използва при пациенти с хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично мониториране на нивата на серумния калий и серумния креатинин. Има ограничен опит при пациенти с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на кандесартан трябва да се титрира внимателно със стриктен контрол на артериалното налягане. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодична оценка на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст на и над 75 години, както и при пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на титрирането на дозата кандесартан, се препоръчва мониториране на серумния креатинин и серумния калий. Клиничните проучвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин над $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хемодиализа

По време на диализа, кръвното налягане може да е особено чувствително към AT_1 -рецепторна блокада в резултат на понижаването на плазмения обем и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, при пациенти на хемодиализа, кандесартан трябва да се титрира внимателно при стриктно мониториране на кръвното налягане.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), могат да повишат уреята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

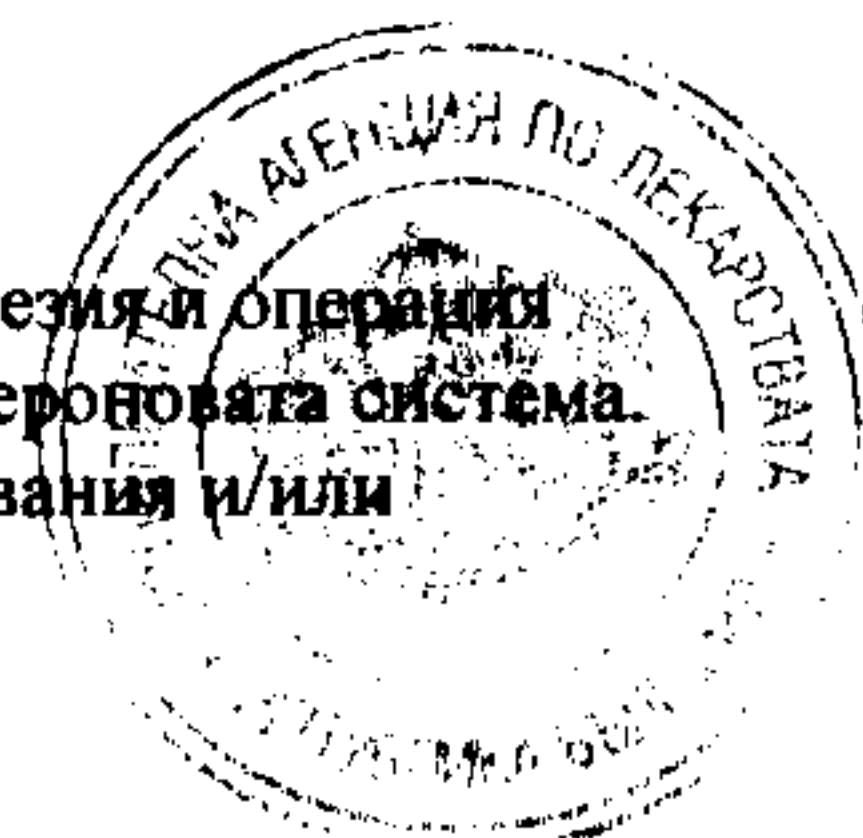
Съществува ограничен клиничен опит по отношение приложението на кандесартан при пациенти претърпели бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечение с кандесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония. Това може да настъпи също и при пациенти с хипертония с вътре-съдово обемно изчерпване- като например пациенти, които приемат високи дози диуретици. При започване на лечението трябва да се подхожда с повишено внимание, като трябва да се направи опит за корекция на хиповолемията.

Анестезия и операции

При пациенти лекувани с антагонисти на ангиотензин II, по време на анестезия и операции може да настъпи хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин- алдостероновата система. Много рядко, хипотонията може да е тежка и да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.



Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)
Както и при приложение на други вазодилататори, при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва да се подхожда със специално внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечението с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това не се препоръчва употребата на кандесартан в тази популация.

Хиперкалиемия

Едновременната употреба на кандесартан с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калия (напр. хепарин, ко-тримоксазол известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване серумния калий на пациентите с артериална хипертония. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий.

При лекуваните с кандесартан пациенти със сърдечна недостатъчност може да се развие хиперкалиемия. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и кандесартан не се препоръчва, и може да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително кандесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с кандесартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

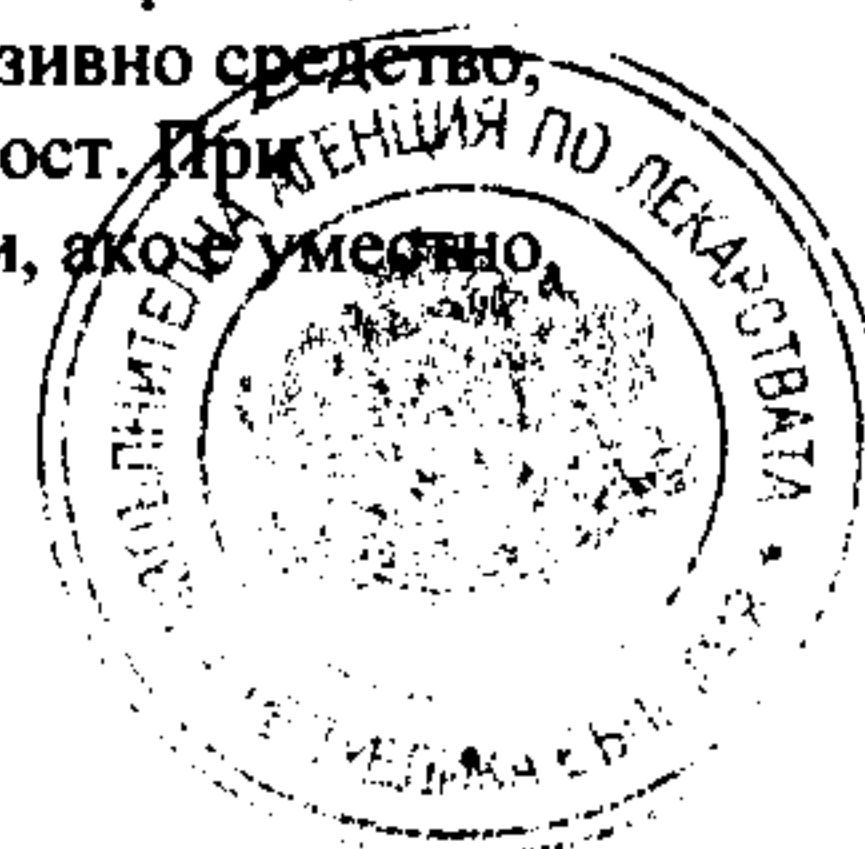
Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия и, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за развитие на подобен ефект при приложение на АПРА не може да се изключи. Както при приложение на което и да е антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде потенциран от други понижаващи артериалното налягане лекарствени продукти, без значение дали са предписани като антихипертензивни или по други показания.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АПРА. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).



Предупреждения относно помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, общ-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка ,така че на практика е „без натрий“.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да увеличи значително експозицията на амлодипин, което да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично проследяване на пациента и може да се изисква корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 , плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион)

Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

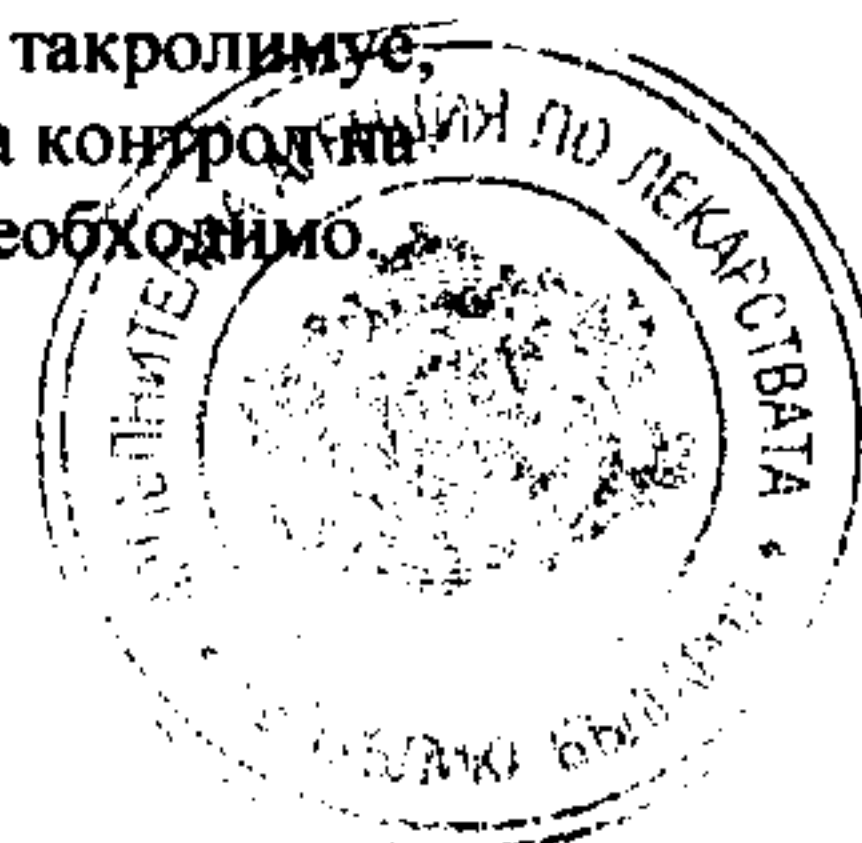
Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Такролимус

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.



(mTOR) инхибитори

mTOR инхибитори такива като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременното приложение с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение при пациенти с бъбречна трансплантация, при които се увеличава вариабилната минимална концентрация (средно 0% - 40%) на циклоспорин. Трябва да се обмисли за контрол на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на терапия с амлодипин и при необходимост да се редуцира дозата на циклоспорин.

Симвастатин

Едновременният прием на многократни дози на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77 % в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.

Взаимодействия свързани с кандесартан

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий

При едновременно приложение на литий с ACE инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на лития и токсичността му. Сходен ефект може да се развие и при приложение с АПРА. Приложението на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва стриктно мониториране на серумната концентрация на лития.

НСПВС

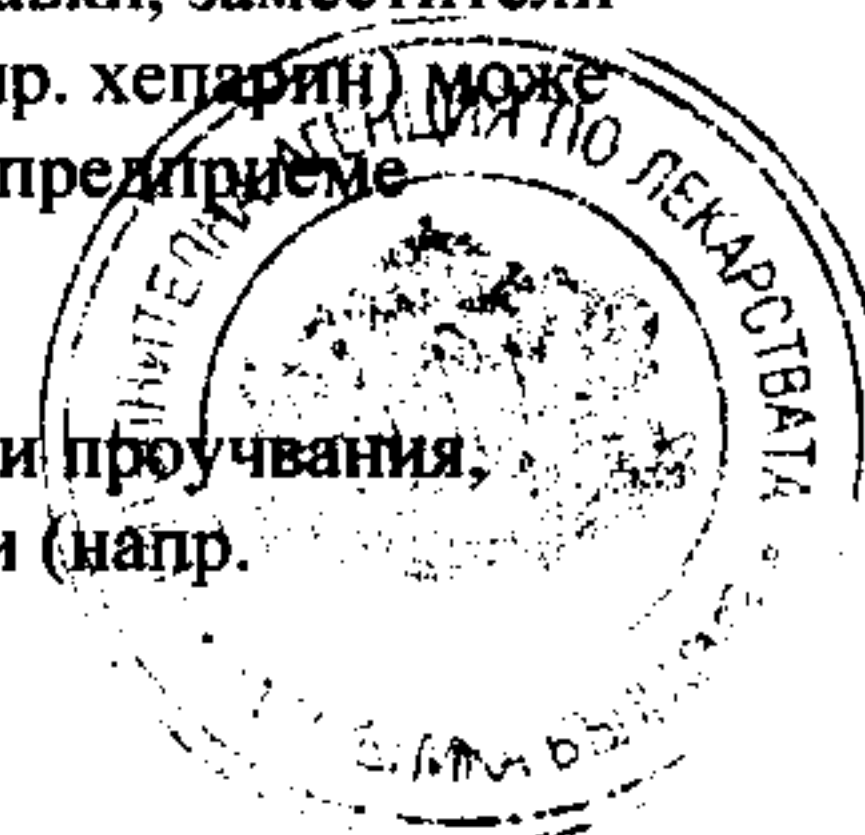
При едновременно приложение на АПРА с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), антихипертензивният ефект може да намалее.

Както и при приложение на ACE инхибитори, едновременното приложение на АПРА и НСПВС може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща лоша бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в достатъчна степен и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

Калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калия

Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повиши стойностите на серумния калий. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр.



етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Карамло не се препоръчва по време на първия триместър на бременността, тъй като няма налични данни и профилът на безопасност не е установен както за амлодипин, така и за кандесартан. Употребата в ранна бременност се препоръчва само, когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Карамло е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността, поради съдържанието на кандесартан.

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кандесартан

Не се препоръчва приемът на АИРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). По време на втория и третия триместър на бременността приемът на АИРА е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенен ефект след прием на ACE инхибитор през първия триместър на бременността не са еднозначни; все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на АИРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АИРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АИРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АИРА през втория и третия триместър на бременността има фетотоксичен ефект (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на АИРА след началото на втория триместър на бременността, се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и състоянието на черепните кости. Кърмачета, чиито майка са приемали АИРА, трябва да са под непосредствено наблюдение за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4)..

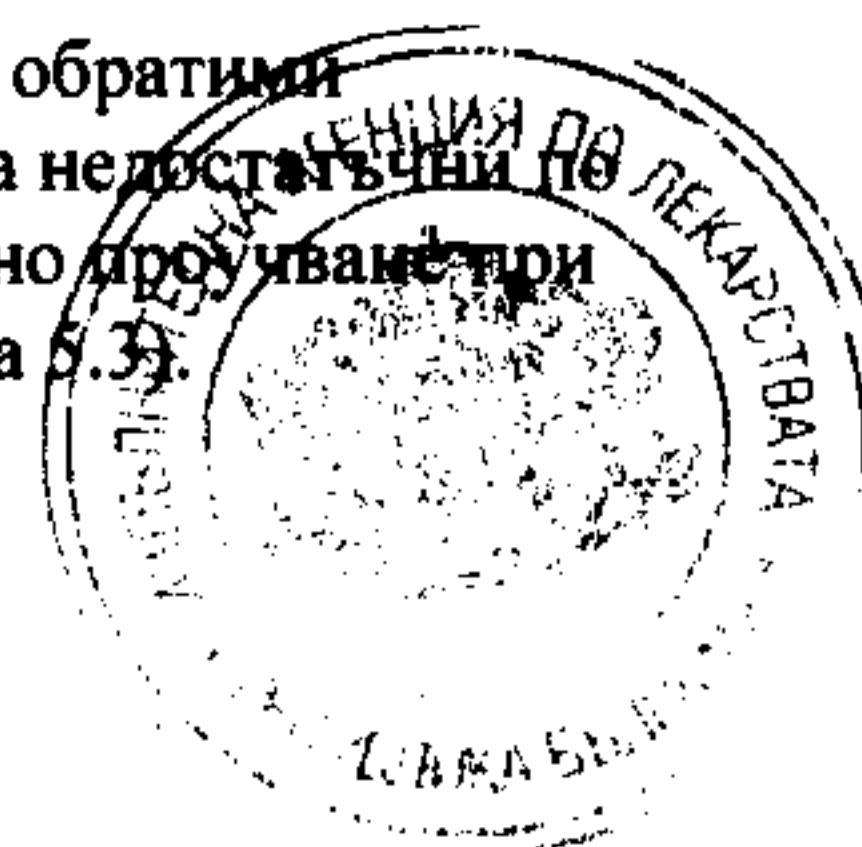
Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Няма налична информация относно употребата на кандесартан по време на кърмене. Поради това Карамло не се препоръчва и се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Фертилитет

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).



Кандесартан

Проучванията при животни са показали, че кандесартан цилексетил няма негативни ефекти върху фертилитета при плъхове (виж точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Карамло има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи Карамло имат оплаквания от замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да е нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, които по-рано са съобщавани при един от индивидуалните компоненти (амлодипин или кандесартан) могат да са потенциални нежелани реакции при Карамло.

Нежелани реакции, свързани с амлодипин

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение са: сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечение с амлодипин със следните честоти: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствени реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Депресия, промени в настроението (включително тревожност), безсъние
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Повишен мускулен тонус (хипертонус), периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (включително
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)

	Много редки	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене, , диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантема, уртикария
	Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена, , мускулен спазъм
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Гръдна болка, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

* Най-често свързано с холестаза

Нежелани реакции, свързани с кандесартан

Лечение на хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни. Общата честота на развитие на нежелани събития не показва зависимост от дозата или възрастта. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

В сборния анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока от поне 1% от наблюдаваната при прием на плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.



Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Дихателни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулна-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (виж т. 4.4)

Лабораторни резултати

Като цяло, кандесартан няма клинично значими ефекти върху рутинните лабораторни показатели. Като и при други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти на лечение с кандесартан цилексетил обикновено не е необходимо рутинно мониториране на лабораторните показатели. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично мониториране на стойностите на калий и креатинин в серума.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

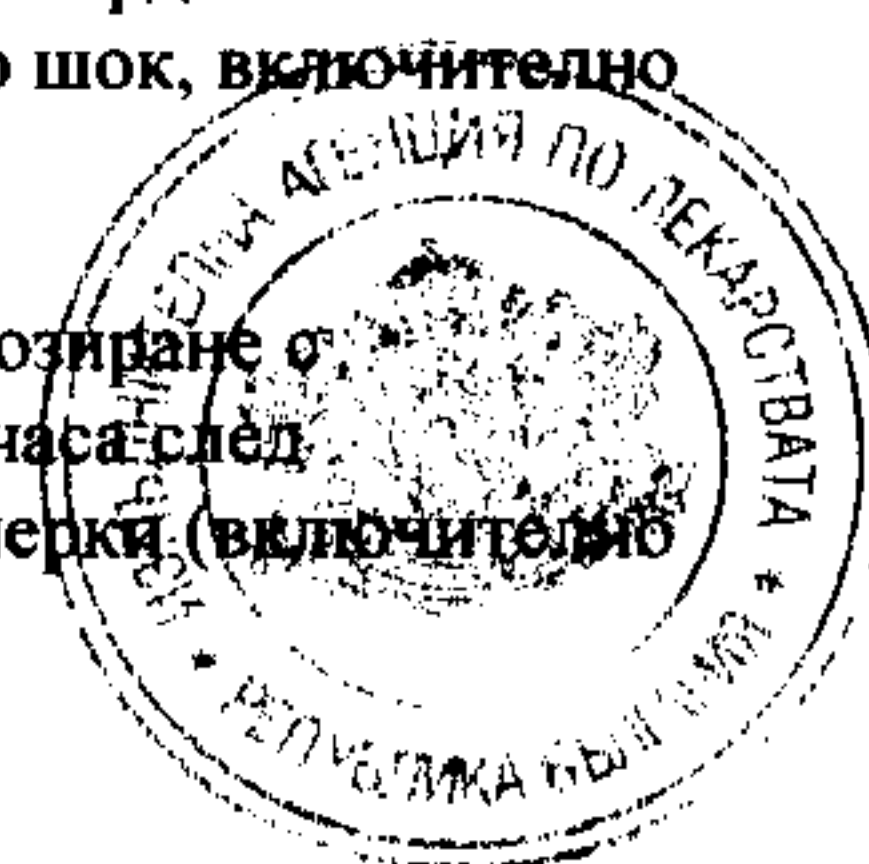
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит с предозиране на Карамло. Основната проява на предозиране с кандесартан е вероятно да бъде симптоматична хипотония или замайване. Предозиране с амлодипин би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително



натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

В единичните съобщения за случаи на предозиране на кандесартан (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.

Управление

Ако поглъщането е станало скоро, може да се обмисли предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци незабавно или до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин. Клинично значима хипотония, поради предозиране на Карамло, изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и повишено внимание по отношение на циркулационния обем и отделянето на урина. За възстановяването на съдовия тонус и кръвното налягане, приложението на вазоконстриктор може да бъде от полза, при условие, че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

Малко вероятно е и кандесартан, и амлодипин да бъдат отстранени чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, Ангиотензин II рецептор блокери (ARBs) и блокери на калциевите канали
АТС код: C09DB07

Карамло комбинира две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми с цел контрол на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа калциеви антагонисти и кандесартан към класа ангиотензин II антагонисти. Комбинацията от тези вещества има допълнителен антихипертензивен ефект, понижавайки кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент самостоятелно.

Амлодипин

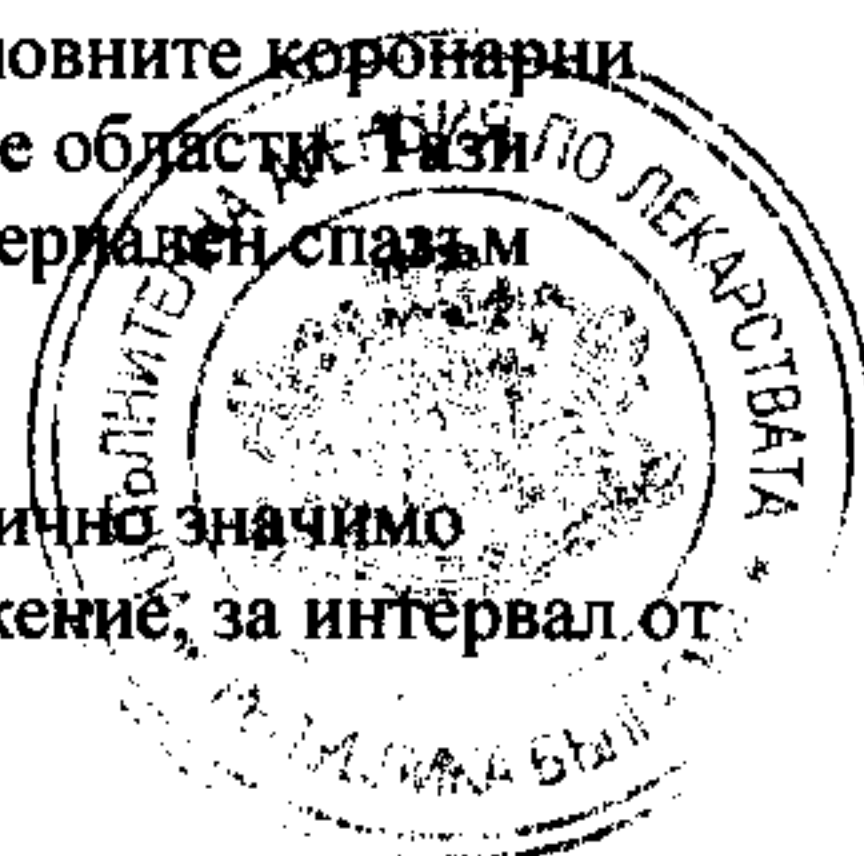
Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от



24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Кандесартан

Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и участва в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и увреда. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, стимулация на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептора от 1 тип (AT1).

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорална употреба. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в гастроинтестиналния тракт. Кандесартан е AIIРА, селективен спрямо AT1 рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

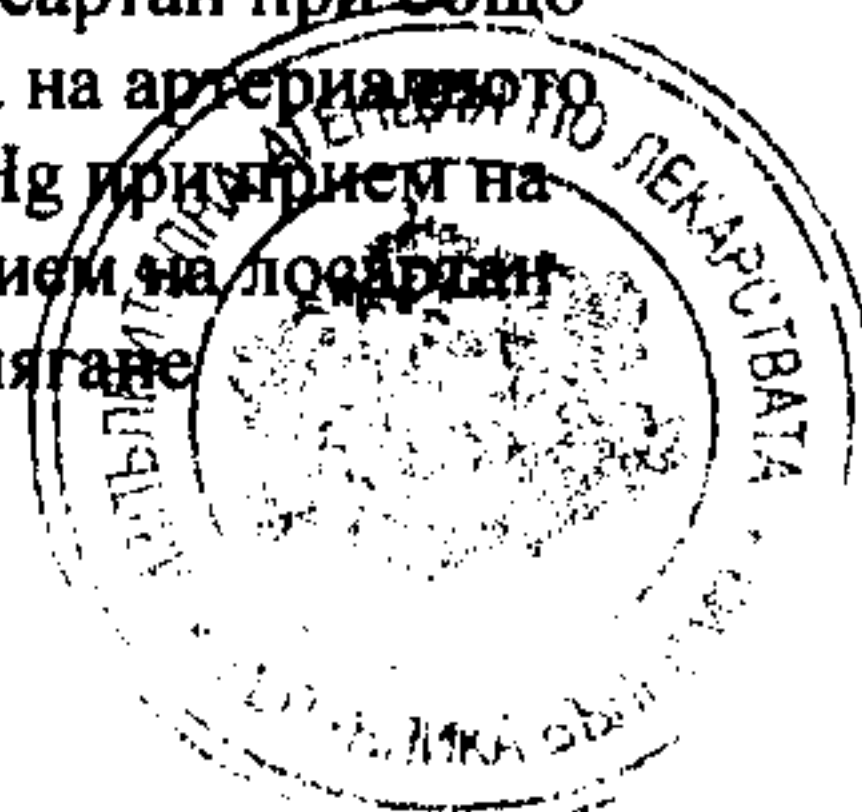
Кандесартан не инхибира ACE, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва въздействие върху ACE и не потенцира действието на брадикинин и субстанция Р. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на развитие на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва към и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо рецепторите за ангиотензин II (AT1) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан предизвиква дозозависима продължителна редукция на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се дължи на пониженото системно периферно съпротивление без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония след приема на първата доза или за rebound ефект след спиране на лечението.

След приложение на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект настъпва обикновено в рамките на 2 часа. При продължително лечение основният дял от понижението на артериалното налягане при прием на която и да е доза, обикновено се постига в рамките на четири седмици и се задържа при дългосрочно лечение. Според проведен мета-анализ средният допълнителен ефект на повишаването на дозата от 16 mg на 32 mg еднократно дневно е малък. Като се вземе предвид и интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, надхвърлящ средния. Кандесартан цилексетил, приет еднократно дневно, осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика, в рамките на дозовия интервал, между максималния ефект и ефекта в края на дозовия интервал. В две рандомизирани, двойно-слепи проучвания са изследвани антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан при общо 1,268 пациенти с лека до умерено тежка артериална хипертония. Редукцията на артериалното налягане в края на дозовия интервал (систолично/диастолично) е с 13,1/10,5 mmHg при прием на кандесартан цилексетил 32 mg еднократно дневно и с 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg еднократно дневно (разлика в редукцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).



При едновременното използване на кандесартан цилексетил с хидрохлортиазид, понижаването на кръвното се наслагва. Увеличен антихипертензивен ефект се наблюдава и при комбинирането на кандесартан с амлодипин или фелодипин

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слаб ефект при чернокожи пациенти (които обичайно са ниско ренинова популация), отколкото при не-чернокожи пациенти. Същото важи и за кандесартан. В открито проучване на клиничния опит при 5,156 пациенти с диастолна хипертония, редукцията на артериалното налягане при лечение с кандесартан е сигнификантно по-слабо изразена при чернокожи, отколкото при не-чернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Кандесартан повишава бъбречния кръвоток и/или няма ефект върху скоростта на гломерулна филтрация, или я повишава, докато бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се понижават. В 3-месечно клинично проучване при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет тип 2 с микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%). Към момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени в рандомизирано клинично проучване при 4,937 пациенти в старческа възраст (70-89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка артериална хипертония, проследявани средно 3,7 години (Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, не-фатален инсулт и не-фатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1000 пациенти години срещу 30,0 събития на 1000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както

сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Амлодипин

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 ч след приложение. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се засяга от приема на храна.

Кандесартан

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. В сравнение със същия перорален разтвор, относителната бионаличност на таблетките е приблизително 34% с минимална вариабилност. Следователно очакваната абсолютна бионаличност на таблетките е 14%. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал. Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на кандесартан в зависимост от пола. Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна. Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg. Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

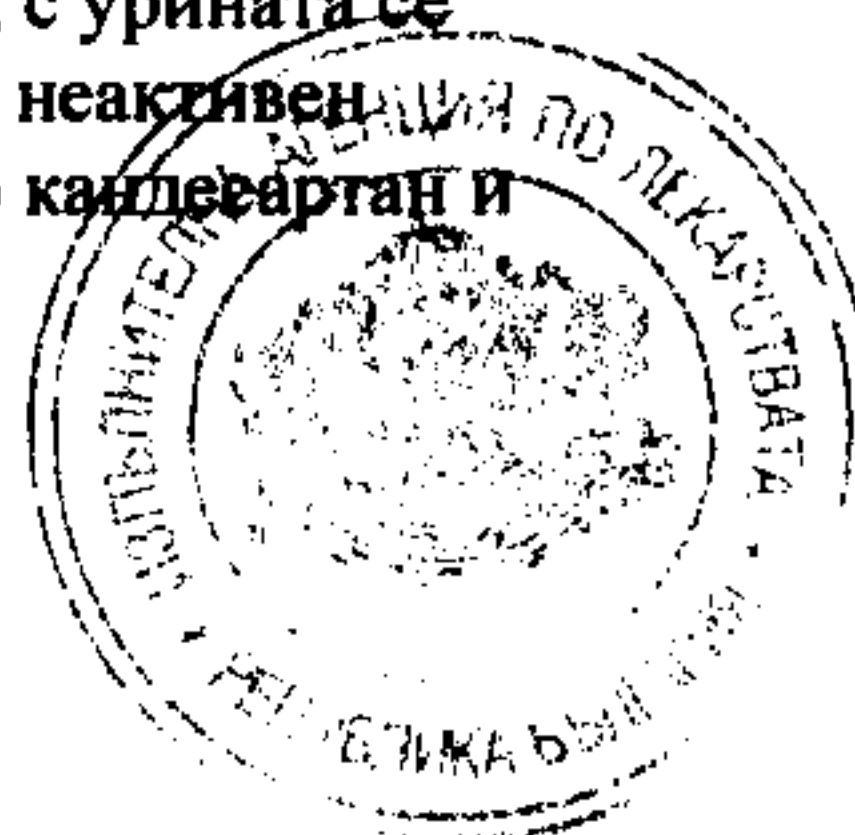
Биотрансформация/ елиминиране

Амлодипин

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Кандесартан

Кандесартан се елиминира предимно непроменен с урината и жлъчния сок, като само в малка степен се елиминира чрез чернодробна трансформация (CYP2C9).). От наличните проучвания за взаимодействия няма данни за ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не се очаква *in vivo* да настъпи взаимодействие с лекарства, чието метаболизиране зависи от изоензимите на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. При многократен прием не кумулира. Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с ¹⁴C кандесартан цилексетил, с урината се екскретират приблизително 26% от приетата доза като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато във фецеса се откриват приблизително 56% от дозата като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.



Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

Амлодипин

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Кандесартан

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се установява повишаване на средната AUC на кандесартан – с приблизително 20% в едното проучване и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Амлодипин

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Кандесартан

В сравнение с млади хора, при пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC се повишават съответно с приблизително 50% и 80%. Обаче след приложена доза кандесартан повлияването на артериалното налягане и развитието на нежелани реакции са сходни при млади пациенти и такива в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Амлодипин

Промените в плазмената концентрация на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Кандесартан

В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, при многократен прием от пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, C_{max} и AUC на кандесартан се повишават съответно с приблизително 50% и 70%, но $t_{1/2}$ не се повлиява. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният $t_{1/2}$ приблизително се удвоява. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). В друго проучване при



плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Кандесартан

В късните срокове на бременността е наблюдавана фетотоксичност (вж. точка 4.6).

При клинично приложими дози няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи. В предклиничните проучвания за безопасност, кандесартан във високи дози оказва влияние върху бъбреците и върху еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан индуцира ефекти върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дилатация, базофилно оцветяване на тубулите; повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинин), които може да са в следствие на хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. В допълнение кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан. Изглежда, че при хора, при терапевтични дози кандесартан, хиперплазията/хипертрофията на юкстагломерулните клетки не е клинично значима.

Няма данни за карциногенност при кандесартан.

Данните от *in vitro* и *in vivo* проучванията за мутагенност показват, че в условията на клиничното приложение кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Царевично нишесте
Триетилов цитрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC//Al блистери

Размер на опаковката: 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20140355

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.11.2014

Дата на последно подновяване: 08.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.12.2024

