

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé tobolky
Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé tobolky
Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé tobolky
Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje candesartanum cilexetilum 8 mg a amlodipinum 5 mg, což odpovídá amlodipini besilas 6,935 mg.

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje candesartanum cilexetilum 8 mg a amlodipinum 10 mg, což odpovídá amlodipini besilas 13,87 mg.

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje candesartanum cilexetilum 16 mg a amlodipinum 5 mg, což odpovídá amlodipini besilas 6,935 mg.

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje candesartanum cilexetilum 16 mg a amlodipinum 10 mg, což odpovídá amlodipini besilas 13,87 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 101,95 mg monohydrátu laktosy.

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 211,90 mg monohydrátu laktosy.

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 203,90 mg monohydrátu laktosy.

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 203,90 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé tobolky: tvrdé želatinové tobolky, velikost 3, bílé neprůhledné tělo, tmavě žluté víčko, naplněno bílým až téměř bílým granulátem.

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé tobolky: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, bílé neprůhledné tělo s černým potiskem CAN 8, žluté víčko s černým potiskem AML 10, naplněno bílým až téměř bílým granulátem.

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé tobolky: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, bílé neprůhledné tělo s černým potiskem CAN 16, světle žluté víčko s černým potiskem AML 5, naplněno bílým až téměř bílým granulátem.

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé tobolky: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, bílé neprůhledné tělo, bílé neprůhledné víčko, naplněno bílým až téměř bílým granulátem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka to je 1 tobolka denně.

Fixní kombinace není vhodná pro zahájení léčby. Úprava dávky, pokud je to nutné, má být provedena s jednotlivými složkami.

Před tím, než bude pacient převeden na Bilamcar má být pod kontrolou na stabilních dávkách stávajících se z jednotlivých složky užívaných současně.

Dávka přípravku Bilamcar by měla být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době průchodu.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti (65 léta nebo starší)

U starších pacientů není potřeba upravovat dávkování. Při zvyšování dávek je nutná opatrnost. K dispozici je málo informací o podávání velmi starým pacientům.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Při středně těžké poruše funkce ledvin se doporučuje sledovat hladiny draslíku a kreatininu. Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi postižení ledvin ($Cl_{cr} < 15$ ml/min) či na hemodialýze jsou omezené. Doporučuje se zachovávat opatrnost. Změny koncentrace amlodipinu v plazmě nekorelují se stupněm poškození ledvin, proto se doporučuje normální dávkování. Amlodipin a kandesartan-cilexetil nelze odstranit dialýzou (viz také bod. 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se má přípravek Bilamcar podávat s opatrností. Přípravek Bilamcar je kontraindikován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater a/nebo cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Bilamcar lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se přípravek Bilamcar zapít.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 6.1);
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Poruchy provázené biliární obstrukcí a těžká porucha funkce jater;
- Šok (včetně kardiogenního šoku);
- Závažná hypotenze;
- Obstrukce výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně);
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu;
- Současné užívání přípravku Bilamcar s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Candesartanum

Těhotenství

Léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptorů pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze s ověřeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba antagonisty receptorů pro angiotenzin II musí být ihned ukončena, a pokud je to potřebné, musí být zahájena jiná léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

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

Pokud je léčba duální blokádou považována za absolutně nezbytnou, měla by probíhat výhradně pod dohledem specialisty a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II se nesmí používat současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce ledvin

Stejně jako je tomu u jiných látek způsobujících inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému, lze u náchylných pacientů léčených kandesartanem očekávat změny ve funkci ledvin.

Je-li kandesartan používán u pacientů s hypertenzí s poruchou funkce ledvin, doporučuje se provádět pravidelné monitorování hladin draslíku a kreatininu v séru. Zkušenosti s pacienty s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi postižení ledvin (Cl_{kreatinin} <15 ml/min) jsou omezené. U těchto pacientů má být kandesartan opatrně titrován za pečlivého monitorování krevního tlaku.

Zhodnocení pacientů se srdečním selháním má zahrnovat periodická vyhodnocení funkce ledvin, zejména u starších pacientů ve věku od 75 let a starších a pacientů s poruchou funkce ledvin. Během titrace dávky kandesartanu se doporučuje monitorovat kreatinin a draslík v séru. Klinická studie při srdečním selhání nezahrnovala pacienty s kreatininem v séru >265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Současná léčba inhibítorem ACE při městnavém srdečním selhání

Při kombinaci přípravku Bilamcar s inhibítorem ACE se zvyšuje riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání). Trojkombinace inhibítora ACE, antagonisty receptorů pro mineralokortikoidy a kandesartanu se rovněž nedoporučuje. Tyto kombinace mají být užívány pod dohledem specialisty a za častého pečlivého monitorování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II se nesmí používat současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na zablokování receptorů pro AT1 v důsledku sníženého objemu plazmy a aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Proto má být kandesartan u pacientů na hemodialýze opatrně titrován za pečlivého monitorování krevního tlaku.

Renovaskulární hypertenze

U pacientů s oboustrannou stenózou renální tepny nebo se stenózou tepny zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko vážné hypotenze a renální insuficience.

Transplantace ledviny

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním kandesartanu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Hypotenze

Symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může vyskytnout u pacientů, kteří jsou vyčerpaní objemem a / nebo sodíkem např. Intenzivní diuretická terapie, omezení dietní soli, průjem nebo zvracení. Tyto stavy mají být před podáním kandesartanu korigovány. Pokud se u přípravku Bilamcar vyskytne hypotenze, měl by být pacient zařazen do polohy na levé straně a v případě potřeby podán intravenózní infuze infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg / ml (0,9%). Léčba může pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Anestezie a chirurgické zákroky

Během anestezie a chirurgických zákroků u pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II může dojít k hypotenzii způsobené bloádou renin-angiotenzinového systému. Velmi vzácně může být hypotenze natolik závažná, že si může vyžádat intravenózní podání tekutin a/nebo vasopresorů.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatátorů je nutno věnovat zvláštní pozornost pacientům se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obecně neodpovídají na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich podávání kandesartanu nedoporučuje.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může způsobovat hyperkalemii. Hyperkalemie může být smrtelná u starších osob, u pacientů s renální insuficiencí, u pacientů, kteří mají diabetes mellitus, u pacientů současně léčených jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku, a/nebo u pacientů s komplikujícími příhodami.

Před nasazením léčby jinými léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je potřeba zvážit poměr přínosů a rizik. Hlavními rizikovými faktory hyperkalemie, které je nutno zvážit, jsou:

- Diabetes mellitus,
- Porucha funkce ledvin,

- Věk (>70 let),
- Kombinace s jedním či více léčivými přípravky, které mají vliv na renin-angiotenzin-aldosteronový systém a/nebo s přípravky doplňujícími draslík.
- Náhračky soli obsahující draslík,
- Diuretika šetřící draslík, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, nesteroidní antiflogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Komplikující příhody, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renální funkce, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. při infekčních onemocněních), lýza buněk (např. při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýza, rozsáhlé trauma). U těchto pacientů mají být pečlivě monitorován draslík v séru (viz bod 4.5).

Obecně

U pacientů, jejichž cévní tonus a funkce ledvin závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální tepny), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8). Stejně jako je tomu u jiných antihypertenzních léčivých přípravků, přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Antihypertenzní účinek kandesartanu může být podpořen jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak ať už jsou předepsány jako antihypertenzní nebo předepsané pro jiné indikace.

Amlodipin

Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla dosud stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy III a IV podle NYHA) byla hlášená incidence plicního edému vyšší u skupiny léčené amlodipinem než u skupiny léčené placebem. Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu se mají používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu (viz bod 5.1).

Porucha funkce jater

Poločas amlodipinu je prodloužený a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkcí jater; doporučení ohledně dávek nebyla stanovena. Přípravek Bilamcar, proto u těchto pacientů má být používán s opatrností. Přípravek Bilamcar je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, viz bod 4.3.

Starší pacienti (65 léta nebo starší)

U starších pacientů má být dávkování zvyšované s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Selhání ledvin

Amlodipin může být použit u takových pacientů v obvyklých dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu neodpovídají stupni poškození ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Laktózová intolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné interakce mezi dvěma složkami této kombinace pevných dávek.

Interakce spojené s kandesartanem/amlodipinem je třeba brát v úvahu při souběžném užívání.

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

Účinek přípravku Bilamcar na snížení krevního tlaku při současném užívání jiných léčivých přípravků proti hypertenzi může být zvýšený.

Léčivé přípravky, které mohou způsobit pokles krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností lze předpokládat, že následující léčivé přípravky mohou zesilovat účinky všech antihypertenzních přípravků, včetně přípravku Bilamcar: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Navíc alkohol může zesilovat ortostatickou hypotenzi.

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce spojené s podáváním kandesartanu

Sloučeniny, které byly zkoumány v klinických farmakokinetických studiích, zahrnují hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální antikoncepci (tj. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce s těmito léčivými přípravky.

Diuretika šetřící draslík, přípravky doplňující draslík, náhražky soli obsahující draslík nebo jiné léčivé přípravky (např. heparin), které mohou zvyšovat hladinu draslíku.

Souběžné podávání diuretik šetřících draslík, přípravků doplňujících draslík, náhražek soli obsahujících draslík nebo jiných léčivých přípravků (např. heparin), které mohou zvyšovat hladinu draslíku. Hladinu draslíku je nutné náležitým způsobem monitorovat (viz bod 4.4).

Lithium

Během současného podávání lithia s inhibitory ACE byl hlášen reverzibilní vzestup sérových koncentrací lithia a toxicity. K podobnému účinku může dojít u přípravků ze skupiny AIIRA.

Podávání kandesartanu spolu s lithiem se nedoporučuje. Pokud se ukáže nezbytnost podávání této kombinace, je nezbytné pečlivé monitorování hladiny lithia v séru.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Když jsou přípravky ze skupiny AIIRA podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (NSAID) (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může dojít k zeslabení antihypertenzního účinku.

Stejně jako u inhibitorů ACE může současné podávání AIIRA a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního ledvinového selhání, a ke zvýšení sérového draslíku, zejména u pacientů, kteří již dříve měli špatnou funkci ledvin. Tuto kombinaci je nutno podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být dostatečně hydratováni a je nutno zvážit monitorování funkce ledvin po zahájení souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech.

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému

Údaje z klinických hodnocení prokázaly, že duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) zprostředkovaná kombinovaným použitím inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu, je spojená s vyšší frekvencí nežádoucích příhod, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního ledvinového selhání) ve srovnání s použitím jediné látky působící na RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Interakce spojené s podáváním amlodipinu

Vliv jiných léčivých přípravků na amlodipin:

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vést k výraznému zvýšení expozice amlodipinu. Klinické vyjádření této proměnlivé farmakokinetiky může být mnohem výraznější u starších osob. Proto mohou být vyžadovány klinické sledování a úprava dávkování.

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

Induktory CYP3A4

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

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, neboť u některých pacientů může být biologická dostupnost zvýšená, což může vést k prohloubenému poklesu krevního tlaku.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu v souvislosti s hyperkalemií pozorovány smrtelná komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje nepodávat současně blokátory kalciových kanálů jako je amlodipin, pacientům náchylným k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

Vliv amlodipinu na jiné léčivé přípravky:

Takrolimus

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

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí cyklosporinu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací s výjimkou pacientů s renálními transplantáty, u nichž bylo pozorováno zvýšení variability minimálních koncentrací cyklosporinu před další dávkou (v průměru o 0–40%). Je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu u pacientů s transplantací ledvin užívajících amlodipin a snížení dávky cyklosporinu podle potřeby.

Simvastatin

Současné podávání 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně.

Ve studiích klinických interakcí amlodipin neměl vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V souvislosti s podáváním kandesartanu/amlodipinu

Přípravek Bilamcar se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné údaje a bezpečnostní profil nebyl stanoven jak pro amlodipin, tak pro kandesartan. Použití v ranném těhotenství se doporučuje pouze v případě, že neexistuje bezpečnější alternativa a pokud samotné onemocnění nese větší riziko pro matku a plod.

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

V souvislosti s podáváním kandesartanu

Podávání AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Je známo, že léčba AIIRA během druhého a třetího trimestru způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, zpomalená osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Podávání AIIRA se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly definitivní, malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje týkající rizika při podávání AIIRA, pro tuto třídu léčiv může existovat podobné riziko.

Pokud není pokračování v léčbě AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze s ověřeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba AIIRA musí být ihned ukončena, a pokud je to potřebné, musí být zahájena jiná léčba.

Novorozence matek, které užívaly AIIRA, je nutno pečlivě sledovat kvůli možnosti hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

V souvislosti s podáváním amlodipinu

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vyšších dávkách (viz bod 5.3).

Kojení

V souvislosti s podáváním kandesartanu/amlodipinu

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně používání kandesartanu/amlodipinu během kojení, podávání se nedoporučuje a během kojení se dává přednost jiným metodám léčby s lépe stanovenými bezpečnostními profilem, zejména během kojení novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

V souvislosti s podáváním amlodipinu

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7% (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / ukončit kojení, či pokračovat v léčbě / ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita

V souvislosti s podáváním kandesartanu/amlodipinu

Nejsou k dispozici žádné informace o potenciálním účinku kandesartanu a amlodipinu na plodnost.

V souvislosti s podáváním kandesartanu

Studie na zvířatech ukázaly, že candesartan cilexetil neměl žádný vliv na plodnost u potkanů

V souvislosti s podáváním amlodipinu

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny hlaviček spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu kandesartanu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je však nutno počítat s tím, že se během léčby kandesartanem mohou vyskytovat občasné závratě nebo únava. Amlodipin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, mohou mít porušenu schopnost reagovat. Opatrnost je nutná zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace pevných dávek

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

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

Kandesartan:

Léčba hypertenze

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích byly mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků nevykazovala žádnou spojitost s dávkou ani s věkem. Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo podobné u kandesartan-cilexetilu (3,1 %) i u placeba (3,2 %).

Při souhrnné analýze údajů z klinického hodnocení pacientů s hypertenzí byly definovány nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu na základě údaje o incidenci nežádoucích účinků kandesartan-cilexetilu nejméně o 1% vyšší než incidence pozorovaná u placeba. Podle této definice byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky závrať, bolest hlavy a respirační infekce.

Amlodipin

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence používané v tabulkách v části 4.8 jsou následující:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kandesartan

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení na trh.

Tabulka 1

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Respirační infekce

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, bolesti hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolest zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin, včetně selhání ledvin u náchylných pacientů

Laboratorní nálezy

Stejně jako u jiných inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly pozorovány malé poklesy hemoglobinu. U pacientů užívajících kandesartan obvykle není nutné rutinní monitorování laboratorních proměnných. U pacientů s poruchou funkce ledvin se však doporučuje provádět pravidelné monitorování hladin draslíku a kreatininu v séru.

Amlodipin

V rámci každé skupiny kmitočtů jsou nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závratě, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, poruchy vnímání chuti, synkopa, hypestezie, parestezie

	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy vidění (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Arytmie, (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost
	Méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, nauzea, dyspepsie, změny ve vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšené jaterní enzymy*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinceho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Otok kotníku
	Méně časté	Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha močení, nykturie, zvýšená frekvence močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém
	Časté	Únava, astenie
	Méně časté	Bolesti na hrudníku, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Přírůstek tělesné hmotnosti, úbytek tělesné hmotnosti.

*převážně cholestatických

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova
48, 100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Neexistují žádné zkušenosti s předávkováním s fixní dávkou kombinace candesartan/amlodipin u lidí.

Dostupné údaje naznačují, že výrazné předávkování amlodipinem by mohlo vést k periferní vasodilataci a případně k reflexní tachykardii. Byl hlášen výskyt výrazné a pravděpodobně dlouhotrvající systémové hypotenze až šoku s fatálním vyústěním.

Podle farmakologických předpokladů jsou pravděpodobnými hlavními projevy předávkování kandesartanu symptomatická hypotenze a závrať. V individuálních kazuistikách případů předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) bylo zotavení pacienta bez příhod.

Léčba

V případě symptomatické hypotenze je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální známky. Pacient má ležet na zádech s nohama ve zvýšené poloze. Pokud to nestačí, je třeba zvýšit objem plazmy infuzí např. izotonického fyziologického roztoku například chlorid sodný 9 mg / ml (0.9%) infuzního roztoku. Pokud výše zmíněná opatření nejsou dostačující, lze podávat léčivé přípravky se sympatomimetickými účinky.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

Klinicky významná hypotenze následkem předávkování amlodipinu vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, zdvižení končetin a péče o objem cirkulující tekutiny a výdej moči.

K obnovení cévního tonu a krevního tlaku může pomoci vasokonstriktor, za předpokladu, že neexistují kontraindikace k jeho použití. Ke zrušení blokády kalciových kanálů může být prospěšné intravenózní podání kalcium glukonátu. V některých případech může být užitečný výplach žaludku.

U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí do 2 hodin po podání amlodipinu 10 mg snižuje míru absorpce amlodipinu.

Protože amlodipin se ve velké míře váže na proteiny, je pravděpodobné, že dialýza by nebyla přínosem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů; ATC kód: C09DB07.

Přípravek Bilamcar je kombinací dvou antihypertenzních látek s komplementárními mechanismy účinku, které kontrolují krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí: antagonisty receptorů pro angiotenzin II kandesartan-cilexetil a dihydropyridinového blokátoru kalciového kanálu amlodipinu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větší míře, než jednotlivé složky při samostatném podání.

Kandesartan-cilexetil

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primárním vazoaktivním hormonem renin-angiotenzin-aldosteronového systému, který se podílí na patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních poruch. Také se podílí na patogenezi hypertrofie cílových orgánů a jejich poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II, jako je vazokonstrikce, stimulace aldosteronu, regulace homeostázy solí a vody a stimulace růstu buněk, jsou zprostředkovány receptorem typu 1 (AT1).

Kandesartan-cilexetil je prekurzor vhodný pro perorální podání. Je rychle přeměněn na aktivní látku, kterou je kandesartan, hydrolýzou esteru během absorpce z gastrointestinálního traktu. Kandesartan patří do skupiny AIIIRA selektivních pro receptory AT1, s pevnou vazbou na receptor a pomalou disociací. Nemá žádnou agonistickou aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Kandesartan nezpůsobuje inhibici ACE, který provádí přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a odbourává bradykinin. Nemá žádný vliv na ACE a nezesiluje účinky bradykininu ani substance P. V kontrolovaných klinických hodnoceních porovnávajících kandesartan s inhibitory ACE byla incidence kašle u pacientů užívajících kandesartan-cilexetil nižší. Kandesartan se neváže na receptory jiných hormonů ani na iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité pro kardiovaskulární regulaci. Antagonismus k receptorům pro angiotenzin II (AT1) vede ke zvýšení hladin reninu, angiotenzin I a angiotenzinu II v plazmě, které souvisí s dávkou, a k poklesu koncentrací aldosteronu v plazmě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Při hypertenzi kandesartan způsobuje dlouhodobé snížení arteriálního krevního tlaku, které závisí na dávce. Antihypertenzní účinek je způsoben sníženou systémovou periferní rezistencí bez reflexního zvýšení srdeční frekvence. Nebyly zjištěny žádné známky závažné nebo nadměrné hypotenze po první dávce ani rebound efektu po ukončení léčby.

Po podání jedné dávky kandesartan-cilexetilu je obecně nástup antihypertenzního účinku pozorován do 2 hodin. S pokračující léčbou je většina snížení krevního tlaku po jakékoli dávce obecně dosaženo během čtyř týdnů a během dlouhodobé léčby toto snížení přetrvává. Podle metaanalýzy byl průměrný dodatečný účinek zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně pouze malý. Přihlédneme-li však k variabilitě mezi různými jedinci, můžeme u některých pacientů očekávat větší než průměrný účinek. Podáváním kandesartan-cilexetilu jednou denně lze dosáhnout účinného a hladkého snížení krevního tlaku po celých 24 hodin, s malým rozdílem mezi účinkem při maximální a minimální hladině během dávkovacího intervalu.

Antihypertenzní účinek a snášenlivost kandesartanu a losartanu byly srovnávány ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených studiích celkem u 1 268 pacientů s mírnou až středně závažnou hypertenzí. Snížení krevního tlaku při minimální hladině (systolický/diastolický) činilo 13,1/10,5 mmHg při dávce kandesartan-cilexetilu 32 mg jednou denně a 10,0/8,7 mmHg při dávce draselné soli losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl ve snížení krevního tlaku činil 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Je-li kandesartan-cilexetil užíván spolu s hydrochlorothiazidem, pokles krevního tlaku se sčítá. Prohloubený antihypertenzní účinek je rovněž pozorován při podávání kandesartan-cilexetilu v kombinaci s amlodipinem nebo felodipinem.

Léčivé přípravky, které blokují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, mají méně výrazný antihypertenzní účinek u černošských pacientů (které je zpravidla populací s nízkou hladinou reninu) než u pacientů z jiných etnik. Totéž platí pro kandesartan. V otevřeném klinickém hodnocení 5 156 pacientů s diastolickou hypertenzí bylo snížení krevního tlaku při léčbě kandesartanem významně menší u černošských pacientů než u pacientů z jiných etnik (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a buď nemá vliv na glomerulární filtraci, nebo ji zvyšuje, zatímco renální cévní odpor a filtrační frakce jsou sníženy. V 3měsíční klinické studii pacientů s hypertenzí, kteří měli diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminurii, antihypertenzní léčba kandesartan-cilexetilem snižovala močovou exkreci albuminu (poměr albumin/kreatinin, průměrná hodnota 30 %, 95% interval spolehlivosti 15–42 %). Aktuálně nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu kandesartanu na rozvoj diabetické nefropatie.

Účinky kandesartan-cilexetilu 8–16 mg (průměrná dávka 12 mg) jednou denně na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byly vyhodnoceny v randomizovaném klinickém hodnocení s 4 937 staršími pacienty (ve věku 70–89 let; 21 % bylo ve věku 80 a více let) s mírnou až středně závažnou hypertenzí, v němž tito pacienti byli sledováni v průměru po dobu 3,7 roku (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly [Studie kognice a prognózy u starších pacientů]). Pacienti dostávali kandesartan-cilexetil nebo placebo, podle potřeby v kombinaci s jinou antihypertenzní léčbou. Krevní tlak se snížil ze 166/90 na 145/80 mmHg ve skupině s kandesartanem a ze 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolní skupině. Primární cílový parametr, tj. závažné kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, iktus bez smrtelného zakončení a nefatální infarkt myokardu), nevykazoval žádné statisticky významné rozdíly. Ve skupině s kandesartanem bylo zjištěno 26,7 událostí na 1000 pacient roků, naopak v kontrolní skupině bylo zjištěno 30,0 událostí na 1000 pacient roků (relativní riziko 0,89; 95% interval spolehlivosti 0,75 až 1,06, $p = 0,19$).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [Globální klinické hodnocení cílového parametru pokračující léčby samotným telmisartanem a telmisartanem v kombinaci s ramiprilem]) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [Sledování diabetické nefropatie v centru pro léčbu veteránů])) byla zkoumána kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

ONTARGET byla studie prováděná u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu s průkazem poškození cílových orgánů. VA NEPHRON-D byla studie prováděná u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

Tyto studie neprokázaly významný příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární výsledky a mortalitu, bylo však zjištěno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze ve srovnání s monoterapií. Vzhledem k podobným farmakodynamickým vlastnostem se tyto výsledky vztahují také na jiné inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II se proto nesmí používat současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints [Klinické hodnocení aliskirenu u diabetes mellitus 2. typu s použitím koncových parametrů kardiovaskulárního a renálního onemocnění]) byla navržena tak, aby testovala přínosy přidání aliskirenu ke standardní léčbě inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u

pacientů s diabetem mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním nebo oběma. Studie byla předčasně ukončena vzhledem ke zvýšenému riziku nepříznivých výsledků. Kardiovaskulární onemocnění a cévní mozkové příhody byly oboje numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a sledované nežádoucí příhody a závažné nežádoucí příhody (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem.

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitor přítoku kalciových iontů do buňky z dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalého kanálu neboli antagonist kalciových iontů), který způsobuje inhibici přítoku kalciových iontů přes buněčnou membránu do buněk srdečního svalu a hladkých svalů cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu spočívá v navození přímé relaxace hladké svaloviny cév. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává úlevu od anginy pectoris, není úplně prozkoumán, ale amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž prostřednictvím následujících dvou účinků:

- 1) Amlodipin způsobuje dilataci periferních arteriol a tím snižuje celkový periferní odpor (dotížení), proti kterému pracuje srdce. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zátěže srdce snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.
- 2) Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, oboje v normálních a ischemických regionech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů se spazmy koronárních tepen (Prinzmetalova neboli variantní angina pectoris).

Farmakodynamické účinky

U pacientů s hypertenzí při dávkování jednou denně dochází ke klinicky významnému snížení krevního tlaku jak v poloze na zádech, tak vestoje, po celé 24 hodinové období. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se při podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris podávání amlodipinu jednou denně prodlužuje celkový čas fyzické zátěže, čas do začátku anginy a čas do deprese segmentu ST o 1 mm ST a snižuje jak frekvenci záchvatů anginy, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin není spojován s žádnými nepříznivými metabolickými účinky či změnami lipidů v plazmě a je vhodný pro užívání pacienty, kteří mají astma, diabetes a dnu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kandesartan-cilexetil

Absorpce a distribuce

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměněn na aktivní látku kandesartan. Absolutní biologická dostupnost kandesartanu po podání perorálního roztoku kandesartan-cilexetilu je přibližně 40 %. Relativní biologická dostupnost přípravku v tobolkách ve srovnání se stejným perorálním roztokem je přibližně 34 % při velmi malé variabilitě. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost tobolek je tedy 14 %. Průměrné maximální koncentrace v séru (C_{max}) se dosahuje za 3–4 hodiny po požití v tobolkách. Koncentrace kandesartanu v séru se v terapeutickém rozmezí zvyšují lineárně se zvyšujícími se dávkami. Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice kandesartanu v souvislosti s pohlavím. Plocha pod křivkou koncentrace kandesartanu v séru oproti času (AUC) není významně ovlivněna jídlem.

Kandesartan se ve vysoké míře váže na protein v plazmě (z více než 99 %). Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je 0,1 l/kg. Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna jídlem.

Biotransformace a eliminace

Kandesartan je eliminován převážně nezměněný močí a žlučí a pouze v menší míře je eliminován jaterním metabolismem (CYP2C9). Dostupné studie interakcí nenaznačují žádný účinek na CYP2C9 a CYP3A4. Na základě údajů *in vitro* se neočekávají interakce *in vivo* s léky, jejichž metabolismus závisí na izoenzimech cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Terminální poločas kandesartanu je přibližně 9 hodin. Po více dávkách nedochází k akumulaci.

Celková plazmatická clearance kandesartanu je přibližně 0,37 ml/min/kg, renální clearance je přibližně 0,19 ml/min/kg. Renální eliminace kandesartanu se děje jak glomerulární filtrací, tak aktivní tubulární sekrecí. Po perorální dávce kandesartan-cilexetilu značeného 14C se přibližně 26 % dávky vyloučí do moči jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolit a 56 % dávky se objeví ve stolici jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolit.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Starší pacienti (65 léta nebo starší)

U starších osob (nad 65 roků) je C_{max} kandesartanu zvýšena přibližně o 50 % a AUC přibližně o 80 % ve srovnání s mladými subjekty. Odpověď krevního tlaku a incidence nežádoucích příhod po podání dané dávky kandesartanu jsou však u mladších a starších pacientů podobné (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se C_{max} a AUC kandesartanu po podání opakovaných dávek zvýšily přibližně o 50 % a o 70 %, $t_{1/2}$ však byl oproti pacientům s normální renální funkcí nezměněn. Odpovídající změny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin činily přibližně 50 %, resp. 110 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byl terminální poločas $t_{1/2}$ kandesartanu přibližně dvojnásobný. AUC kandesartanu u pacientů podstupujících hemodialýzu byla podobná jako u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Ve dvou studiích, které obě zahrnovaly pacienty s lehkou, až středně těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení AUC kandesartanu přibližně o 20 % v jedné a o 80 % ve druhé studii (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti u pacientů se těžkou poruchou funkce jater.

Amlodipin

Absorpce a distribuce

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje; maximálních hladin v krvi je dosaženo za 6–12 hodin po podání dávky. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost je 64 až 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % amlodipinu v krevním oběhu je navázáno na proteiny v plazmě.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna jídlem.

Biotransformace a eliminace

Terminální poločas eliminace z plazmy je přibližně 35–50 hodin a odpovídá podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován játry na neaktivní metabolity, přičemž přibližně 10 % výchozí sloučeniny a 60 % metabolitů se vylučuje do moči.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Použití při poruše funkce jater

K dispozici jsou velmi omezené klinické údaje o podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater. Pacienti s nedostatečnou funkcí jater mají sníženou clearanci amlodipinu, což vede k delšímu poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40–60 %.

Porucha funkce ledvin

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu neodpovídají stupni poruše funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Starší pacienti (65 léta nebo starší)

Čas do dosažení maximálních koncentrací amlodipinu v plazmě je podobný u starších a mladších subjektů. Clearance amlodipinu má tendenci ke sníženým hodnotám s následným zvýšením AUC a poločasu eliminace u starších pacientů. U pacientů ze studované věkové skupiny s městnavým srdečním selháním bylo zjištěno očekávané zvýšení AUC a prodloužení poločasu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, které jsou k dispozici pro složky této kombinace pevných dávek, jsou uvedeny níže.

Kandesartan

Reprodukční toxicita

Nebyly zjištěny žádné známky abnormální systémové toxicity nebo toxicity pro cílové orgány v klinicky významných dávkách. V předklinických studiích bezpečnosti kandesartan při vysokých dávkách účinkoval na ledviny a na parametry červených krvinek. Kandesartan způsoboval snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan vyvolával účinky na ledviny (jako například intersticiální nefritida, tubulární distenze, bazofilní tubuly; zvýšené koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě), které by mohly být sekundárním důsledkem hypotenzního účinku vedoucího ke změnám renální perfuze.

Navíc kandesartan způsoboval hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Předpokládá se, že tyto změny jsou způsobeny farmakologickými účinky kandesartanu. Nezdá se, že by při terapeutických dávkách kandesartanu u člověka měla nějaký význam hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk.

V pozdních fázích těhotenství byla pozorována fetální toxicita (viz bod 4.6).

Karcinogeneze, mutageneze

Údaje z testování mutagenicity in vitro a in vivo naznačují, že kandesartan nemá v podmínkách klinického použití mutagenní či klastogenní účinky.

Žádné důkazy karcinogenity.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opožděné datum porodu, prodloužené trvání porodu a snížené přežití mláďat při dávkách přibližně 50 krát vyšších, než je maximální doporučené dávkování u člověka v mg/kg.

Porucha fertility

U potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samcům po dobu 64 dní a samicím po dobu 14 dní před pářením) nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu do dávky 10 mg/kg/den (8krát* maximální doporučená dávka u člověka, což je 10 mg na bázi mg/m²). V jiné studii na potkanech, ve které samcům potkanů podáván amlodipin-besilat po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka na bázi mg/kg, byl zjištěn pokles folikulostimulačního hormonu a testosteronu v plazmě a pokles denzity spermií a počtu dospělých spermatidů a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutageneze

U potkanů a myši, kterým byl podáván amlodipin v potravě po dobu dvou let, při koncentracích vypočítaných tak, aby bylo dosaženo hladin denních dávek 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyly zjištěny žádné známky karcinogenicity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* ve srovnání

s maximální doporučenou klinickou dávkou 10 mg na bázi mg/m²) byla u myši blízká maximální tolerované dávce, u potkanů však nikoli. Studie mutagenicity nezjistily žádné účinky související s podáváním léku na úrovni genů ani na úrovni chromozomů.

*Založeno na hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Vápenatá sůl karmelosy

Makrogol 8000

Velmi nízkoviskózní hyprolosa (typ: EXF, 250-800 cps)

Nízkoviskózní hyprolosa (typ: LF, 65-175 cps)

Magnesium-stearát

Tobolka (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

Chinolinová žluť (E 104)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tobolka (16 mg/5 mg):

Chinolinová žluť (E 104)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tobolka (16 mg/10 mg):

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Inkoust (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg):

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Al/PVC/Al blistry v krabičce.

Balení obsahuje 28 nebo 30 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG,

14 Lyoner Strasse,

60528 Frankfurt am Main,

Německo

Tel: + 49 69 66554 162

e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

R.č.: Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/388/17-C

R.č.: Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/389/17-C

R.č.: Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/390-17-C

R.č.: Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/391/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 12. 2018