

## 1. NÁZOV LIEKU

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

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu a 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,935 mg amlodipíniumbesilátu.

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 8 mg kandesartan-cilexetilu a 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,87 mg amlodipíniumbesilátu.

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu a 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,935 mg amlodipíniumbesilátu.

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 16 mg kandesartan-cilexetilu a 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,87 mg amlodipíniumbesilátu.

### Pomocná látka so známym účinkom:

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 101,95 mg monohydrátu laktózy.

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 211,90 mg monohydrátu laktózy.

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 203,90 mg monohydrátu laktózy.

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé kapsuly  
Každá kapsula obsahuje 203,90 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Bilamcar 8 mg/5 mg: tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 3, biele nepriehľadné telo, tmavozlté viečko, naplnené bielym až takmer bielym granulátom.

Bilamcar 8 mg/10 mg: tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 1, biele nepriehľadné telo s čiernou potlačou CAN 8, žlté viečko s čiernou potlačou AML 10, naplnené bielym až takmer bielym granulátom.

Bilamcar 16 mg/5 mg: tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 1, biele nepriehľadné telo s čiernou potlačou CAN 16, bledožlté viečko s čiernou potlačou AML 5, naplnené bielym až takmer bielym granulátom.

Bilamcar 16 mg/10 mg: tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 1, biele nepriehľadné telo, biele nepriehľadné viečko, naplnené bielym až takmer bielym granulátom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bilamcar je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s esenciálnou hypertenziou, u ktorých je krvný tlak už dostatočne kontrolovaný samostatnými zložkami podávanými súbežne na rovnakej dávkovacej úrovni ako vo fixnej kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 kapsula denne.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu. Úprava dávky sa má podľa potreby vykonať s jednotlivými zložkami.

Pred zmenou liečby na Bilamcar majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných súčasne.

Dávka Bilamcaru má byť nastavená podľa dávky jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)*

Úprava dávky pre starších pacientov nie je potrebná. Pri zvyšovaní dávky je potrebné postupovať opatrne. O veľmi starých pacientoch je k dispozícii len málo informácií.

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. V prípade stredne ťažkej poruchy obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou alebo v terminálnom štádiu poruchy funkcie obličiek (CLcr < 15 ml/min) alebo na hemodialýze sa odporúča opatrnosť. Zmeny koncentrácií amlodipínu v plazme nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča zvyčajné dávkovanie. Amlodipín a kandesartan-cilexetil sa neodstraňujú dialýzou. Pozri tiež časť 4.4.

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Bilamcar podávať s opatrnosťou. Bilamcar je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Bilamcar u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Bilamcar sa môže užívať s jedlom alebo bez neho. Liek sa odporúča užívať s trochou tekutiny.

### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1);
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6);
- obštrukčné poruchy žlčových a závažné poškodenie pečene;
- šok (vrátane kardiogénneho šoku);
- ťažká hypotenzia;
- obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa);
- hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu;
- súbežné používanie Bilamcaru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kandesartan

#### *Gravidita*

Počas tehotenstva sa nemá začínať terapia antagonistami receptora angiotenzínu II. Ak sa nepretržitá liečba antagonistami receptora angiotenzínu II považuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia systému RAAS kombinovaným užívaním inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Rovnako ako pri iných látkach inhibujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém u citlivých pacientov liečených kandesartanom možno predpokladať zmeny funkcie obličiek.

Keď sa kandesartan používa u hypertenzných pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére. Skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou alebo v terminálnom štádiu poruchy funkcie obličiek ( $Cl_{\text{kreatinínu}} < 15 \text{ ml/min}$ ) sú len obmedzené. U týchto pacientov sa kandesartan má opatrne titrovať za dôkladného monitorovania krvného tlaku.

Hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca má zahŕňať pravidelné hodnotenie funkcie obličiek, a to najmä u starších pacientov nad 75 rokov a pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri titrácii dávky kandesartanu sa odporúča monitorovanie hladín kreatinínu a draslíka v sére. Klinické štúdie pri srdcovom zlyhávaní nezahŕňali pacientov s hodnotou kreatinínu v sére  $> 265 \text{ } \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

#### *Súbežná liečba inhibítorom ACE pri srdcovom zlyhávaní*

Riziko nežiaducich reakcií, najmä hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), sa môže zvýšiť pri použití Bilamcaru v kombinácii s inhibítorom ACE (pozri časť 4.8). Trojkombinácia inhibítora ACE, antagonistu mineralokortikoidových receptorov

a kandesartanu sa tiež neodporúča. Tieto kombinácie sa majú používať pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Hemodialýza*

Počas dialýzy môže byť krvný tlak zvlášť citlivý na blokádu receptora AT1 v dôsledku zníženého objemu plazmy a aktivácie renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Titrácia kandesartanu preto musí u týchto pacientov prebiehať opatrne za dôkladného monitorovania krvného tlaku.

#### *Renovaskulárna hypertenzia*

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie v jedinej funkčnej obličke existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie, ak boli liečení liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém.

#### *Transplantácia obličky*

Nie sú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania kandesartanu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

#### *Hypotenzia*

Symptomatická hypotenzia, najmä po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu alebo sodíka, napr. v dôsledku intenzívnej diuretickej liečby, diéty s obmedzením soli, hnačky alebo vracania. Tieto stavy sa musia upraviť pred začatím podávania kandesartanu. Ak sa pri podávaní Bilamcaru objaví hypotenzia, pacient sa má uviesť do polohy na chrbte a v prípade potreby sa má intravenózne podať infúzia fyziologického roztoku, infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg / ml (0,9%). Po stabilizácii krvného tlaku môže liečba pokračovať.

#### *Anestézia a chirurgický zákrok*

U pacientov liečených antagonistami angiotenzínu II môže počas anestézie a chirurgického zákroku dôjsť k hypotenzii v dôsledku blokády renín-angiotenzínového systému. Hypotenzia môže byť veľmi zriedkavo taká závažná, že si môže vyžadovať podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

#### *Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia*

Rovnako ako pri ostatných vazodilatanciách je u pacientov trpiacich stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou indikovaná osobitná starostlivosť.

#### *Primárny aldosteronizmus*

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Používanie kandesartanu sa preto u nich neodporúča.

#### *Hyperkaliémia*

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť fatálna u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov užívajúcich súbežne iné lieky, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, je potrebné vyhodnotiť pomer prínosu a rizika. Hlavné rizikové faktory hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť, sú:

- diabetes mellitus,
- porucha funkcie obličiek,
- vek (> 70 rokov),
- kombinácia s jedným alebo viacerými inými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo doplnkami draslíka,
- náhrady soli obsahujúce draslík,

- draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim,
- pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie funkcie obličiek, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenia), rozpad buniek (napr. akútna ischemia končatín, rbdomyolýza, rozsiahla trauma).

U týchto pacientov je potrebné dôsledne sledovať hladinu draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### *Všeobecné*

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálna funkcia závisia predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napríklad u pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa terapia liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spája s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8). Rovnako ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve môže nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo s ischemickým kardiovaskulárnym ochorením viesť k infarktu myokardu alebo apoplexii.

Antihypertenzívny účinok kandesartanu môže byť posilnený inými liekmi s vlastnosťami znižujúcimi krvný tlak, či už predpísané ako antihypertenzívne alebo predpísané pre iné indikácie.

#### *Amlodipín*

##### *Hypertenzná kríza*

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

##### *Pacienti so srdcovým zlyhávaním*

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatnosťou. V dlhodobom, placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo. Blokátory kalciového kanálu vrátane amlodipínu sa musia užívať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárných príhod a mortality (pozri časť 5.1).

##### *Porucha funkcie pečene*

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Preto sa má Bilamcar podávať s opatnosťou u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene pozri časť 4.3.

##### *Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)*

U starších pacientov sa má dávka zvyšovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

##### *Poruchou funkcie obličiek*

Amlodipín sa môže použiť u takýchto pacientov v obvyklých dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú korelované so stupňom poškodenia funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

##### *Neznášanlivosť laktózy*

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvoma zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie spojené s kandesartanom / amlodipínom sa majú vziať do úvahy pri súbežnom používaní.

*Iné antihypertenzíva*

Účinok Bilamcaru na znižovanie krvného tlaku sa môže zvyšovať súbežným užívaním iných antihypertenzív.

*Lieky s potenciálom znižovania krvného tlaku*

Na základe farmakologických vlastností možno predpokladať, že nasledujúce lieky môžu potenciovateľ hypotenzný účinok všetkých antihypertenzív vrátane Bilamcaru, napríklad baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Ortostatická hypotenzia sa môže zhoršiť aj vplyvom alkoholu.

*Kortikosteroidy (systémové podanie)*

Zníženie antihypertenzívneho účinku.

Interakcie spojené s kandesartanom

Zlúčeniny, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách, zahŕňajú hydrochlorotiazid, warfarín, digoxín, perorálnu antikoncepciu (t. j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipín a enalapril. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s týmito liekmi.

*Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík alebo iné lieky (napr. heparín), ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka.*

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov (napr. heparín) môže zvyšovať hladinu draslíka. Hladiny draslíka sa majú monitorovať podľa potreby (pozri časť 4.4).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácie lítia v sére a toxicita. Podobný účinok môže nastať aj s AIIIRA. Použitie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôsledne monitorovať hladiny lítia v sére.

Nesteroidné protizápalové lieky

Ak sa AIIIRA podávajú súčasne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) (t. j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Podobne ako v prípade inhibítorov ACE môže súbežné užívanie AIIIRA a NSAID viesť k vyššiemu riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, a to najmä u pacientov s už existujúcim oslabením renálnej funkcie. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky pôsobiacej na RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Interakcie súvisiace s amlodipínom

*Účinky iných liekov na amlodipín:*

*Inhibítory CYP3A4*

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo

diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický prejav týchto zmien vo farmakokinetike môže byť výraznejší u starších pacientov. Z tohto dôvodu môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

#### *Induktory CYP3A4*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože biologická dostupnosť môže byť u niektorých pacientov zvýšená, čo má za následok zosilnený účinok na zníženie zvýšeného krvného tlaku.

#### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa pozorovali letálna ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa zamedzilo súčasnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

#### Účinky amlodipínu na iné lieky:

##### *Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom vyžaduje sledovanie hladiny takrolimu v krvi a ak je to vhodné úprava dávky takrolimu.

##### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo v iných populáciách s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovalo variabilné zvýšenie minimálnej (trough) koncentrácie (v priemere 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a v prípade potreby je potrebné znížiť dávku cyklosporínu.

##### *Simvastatín*

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k zvýšeniu expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu ani warfarínu.

## **4.6. Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### V súvislosti s kandesartanom/amlodipínom

Bilamcar sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje a bezpečnostný profil nebol stanovený pre amlodipín ani kandesartan. Použitie na začiatku tehotenstva sa odporúča len vtedy, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva a keď samotná choroba nesie väčšie riziko pre matku a plod.

Bilamcar je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity v dôsledku obsahu kandesartanu.

#### V súvislosti s kandesartanom

Užívanie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4). Je známe, že expozícia liečbe s AIIRA počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak expozícia AIIRA prebiehala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom.

Užívanie AIIRA počas prvého trimestra gravidity sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, nemožno však vylúčiť malé zvýšenie rizika. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s AIIRA, podobné riziká môžu existovať aj pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba s AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba s AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Deti, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

##### V súvislosti s kandesartanom/amlodipínom

Pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní kandesartanu a amlodipínu počas dojčenia, ich používanie sa neodporúča a počas dojčenia sa uprednostňujú alternatívne druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

##### V súvislosti s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7%, s maximom 15%. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Pri rozhodnutí, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu amlodipínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

#### Fertilita

##### V súvislosti s kandesartanom/amlodipínom

Klinické údaje nie sú dostatočné, pokiaľ ide o potenciálny účinok kandesartanom a amlodipínu na fertilitu.

##### V súvislosti s kandesartanom

Štúdie na zvieratách preukázali, že candesartan cilexetil nemal nepriaznivý účinok na fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

##### V súvislosti s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie. Klinické údaje nie sú dostatočné, pokiaľ ide o potenciálny účinok amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii s potkanmi sa zistili nepriaznivé účinky na mužskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch kandesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Treba však vziať do úvahy, že počas liečby kandesartanom sa môžu vyskytnúť občasné závraty a únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nauzeou, môžu mať narušenú reakčnú schopnosť. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### *Zhrnutie bezpečnostného profilu*

##### Fixná kombinácia

Neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Nežiaduci účinok pozorovaný pri jednotlivých liečivách je opísaný nižšie.

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednotlivých zložkách (kandesartane alebo amlodipíne) môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami aj v prípade Bilamcaru, a to aj vtedy, ak sa nepozorovali v klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh.

##### Kandesartan:

##### *Liečba hypertenzie*

Nežiaduce reakcie boli v kontrolovaných klinických štúdiách mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich udalostí nepreukázal súvislosť s dávkou ani vekom. Prerušenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bolo podobné v prípade kandesartan-cilexetilu (3,1 %) a placebo (3,2 %).

V súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií u hypertonikov boli nežiaduce reakcie s kandesartan-cilexetilom definované na základe výskytu nežiaducich udalostí s kandesartan-cilexetilom najmenej o 1 % vyššie, než je výskyt pozorovaný v prípade placebo. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli podľa tejto definície závrat/vertigo, bolesti hlavy a respiračná infekcia.

##### Amlodipín

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú opuch (veľmi časté), ospalosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, sčervenenie, bolesť brucha, nevoľnosť, opuch členkov a únava (časté).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie použité v tabuľkách v časti 4.8 sú:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť).

##### Kandesartan

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú nežiaduce reakcie z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	Časté	Respiračná infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperkaliémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy,	Veľmi zriedkavé	Kašeľ

hrudníka a mediastína		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi zriedkavé	Nauzea
	Neznáme	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, abnormálna funkcia pečene alebo hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Angioedém, vyrážka, žihľavka, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta, bolesť kĺbov, bolesť svalov
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie obličiek vrátane zlyhania obličiek u citlivých pacientov

*Laboratórne nálezy*

Podobne ako pri iných inhibítoraх systému renín-angiotenzín-aldosterón boli pozorované malé poklesy hemoglobínu. Rutinné monitorovanie laboratórnych premenných obvykle nie je potrebné u pacientov užívajúcich kandesartan. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére.

Amlodipín

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie v Tabuľka 2 usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukocytopénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalosť, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Tras, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Extrapiramídová porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)

	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Sčervenenie
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Kašeľ, nádcha
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, zmenená činnosť čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Vracanie, sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, zmena zafarbenia kože, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka
	Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Opuch členkov
	Menej časté	Bolesť kĺbov, bolesť svalov, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Poruchy močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém
	Časté	Únava, asténia
	Menej časté	Bolesť v hrudi, bolesť, celkový pocit choroby
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

\* väčšinou spojené s cholestázou

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### *Príznaky*

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním s fixnou kombináciou dávok kandesartan/amlodipín u ľudí.

Z dostupných údajov vyplýva, že veľké predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej výraznej periférnej vazodilatácii a pravdepodobne k reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vedúca až k šoku s následkom úmrtia.

Z farmakologických úvah vyplýva, že hlavným prejavom predávkovania kandesartanom je pravdepodobne symptomatická hypotenzia a závrat. V ojedinelých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartan-cilexetilu) bolo zotavenie sa pacienta bez komplikácií.

#### *Liečba*

Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať symptomatická liečba s monitorovaním životných funkcií. Pacient má byť uložený v polohe na chrbte so zdvihnutými nohami. Ak to nie je postačujúce, je potrebné zvýšiť objem plazmy, napríklad infúziou izotonického fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg / ml (0,9 %). Ak uvedené opatrenia nie sú dostatočné, možno podať sympatomimetiká. Kandesartan sa neodstraňuje hemodialýzou.

Klinicky významná hypotenzia, ktorá je dôsledkom predávkovania amlodipínom, si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču.

Vazokonstrikčné liečivo môže byť vhodné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť užitočné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže amlodipín sa silno viaže na bielkoviny, dialýza zrejme nebude prínosná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Látky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; kód ATC: C09DB07.

Bilamcar je kombináciou dvoch antihypertenzívnych zlúčenín s navzájom sa dopĺňajúcimi mechanizmami na úpravu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: kandesartan-cilexetilu (antagonistu receptorov angiotenzínu II) a amlodipínu (dihydropyridínového blokátora kalciových kanálov).

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorým sa znižuje krvný tlak výraznejšie než ktorýmkoľvek z daných komponentov použitých samostatne.

#### Kandesartan-cilexetil

##### Mechanizmus účinku

Angiotenzín II je hlavný vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a má svoju úlohu v patofyziológii hypertenzie, srdcového zlyhávania a iných kardiovaskulárnych ochorení. Istú úlohu hrá aj v patogenéze hypertrofiie a poškodenia cieľových orgánov. Hlavné fyziologické účinky angiotenzínu II, ako napríklad vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia bunkového rastu, sú sprostredkované cez receptor typu 1 (AT1).

Kandesartan-cilexetil je prekursorom lieku vhodným na perorálne použitie. Hydrolýzou esteru počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa rýchlo konvertuje na liečivo – kandesartan. Kandesartan je AIIIRA, selektívny pre receptory AT1, na ktoré sa pevne viaže a z ktorých sa pomaly uvoľňuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

##### Farmakodynamické účinky

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Nevykazuje žiadny vplyv na ACE a potenciovanie bradykinínu ani substancie P. V kontrolovaných klinických skúšaníach s porovnávaním kandesartanu s inhibítormi ACE bol výskyt kašľa nižší u pacientov liečených kandesartan-cilexetilom. Kandesartan sa neviaže, ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité pri kardiovaskulárnej regulácii. Antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) má za následok na dávke závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, hladín angiotenzínu I a angiotenzínu II a zníženie koncentrácie aldosterónu v plazme.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Hypertenzia

Pri hypertenzii kandesartan spôsobuje od dávky závislé dlhodobé zníženie arteriálneho krvného tlaku. Antihypertenzívny účinok je vyvolaný nižšou systémovou periférnou rezistenciou, a to bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Neexistuje žiadny náznak vážnej alebo nadmernej hypotenzie po prvej dávke alebo rebound efektu po ukončení liečby.

Po podaní jednorazovej dávky kandesartan-cilexetilu sa nástup antihypertenzívneho účinku dostaví zvyčajne do 2 hodín. V prípade kontinuálnej liečby sa väčšina poklesov krvného tlaku pri akejkoľvek dávke zvyčajne dosiahne do štyroch týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. Z metaanalýzy vyplýva, že priemerný dodatočný účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg raz denne bol malý. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu možno u niektorých pacientov očakávať vyšší ako priemerný účinok. Kandesartan-cilexetil užívaný raz denne zabezpečuje efektívne a plynulé zníženie krvného tlaku počas 24 hodín s malým rozdielom medzi maximálnymi hodnotami a hodnotami krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu nameranými v rámci intervalu dávkovania.

Antihypertenzívny účinok a znášanlivosť kandesartanu a losartanu boli porovnávané v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s celkovým počtom 1 268 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systolického/diastolického) bolo 13,1/10,5 mmHg s kandesartan-cilexetilom v dávke 32 mg jedenkrát denne a 10,0/8,7 mmHg s losartanom draselným v dávke 100 mg jedenkrát denne (rozdiel v znížení krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Ak sa kandesartan-cilexetil používa spoločne s hydrochlorotiazidom, zníženie krvného tlaku je aditívne. Zvýšený antihypertenzívny účinok vidieť aj pri kombinácii kandesartan-cilexetilu s amlodipínom alebo felodipínom.

Lieky, ktoré blokujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, majú menej výrazný antihypertenzívny účinok u černochoch (väčšinou ide o populáciu s malým množstvom renínu) ako u pacientov inej rasy. To platí aj pre kandesartan. V otvorenom klinickom skúšaní u 5 156 pacientov s diastolickou hypertenziou bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom významne menšie u černochoch než u pacientov inej rasy (14,4/10,3 mmHg verus 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a nemá žiadny vplyv na rýchlosť glomerulárnej filtrácie alebo ju zvyšuje, pričom rezistencia obličkových ciev a filtračná frakcia sú znížené. V 3-mesačnej klinickej štúdii u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu a mikroalbuminúriou sa antihypertenzívnou liečbou s kandesartan-cilexetilom znížilo vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín: priemerne 30 %, 95 % IS 15 – 42 %). V súčasnej dobe neexistujú údaje o účinku kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinky kandesartan-cilexetilu v dávke 8 – 16 mg (priemerná dávka 12 mg) jedenkrát denne na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu boli hodnotené v randomizovanom klinickom skúšaní, ktoré zahŕňalo 4 937 starších pacientov (vo veku 70 – 89 rokov, 21 % vo veku nad 80 rokov) s miernou až stredne ťažkou hypertenziou sledovanou v priemere 3,7 roka (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti dostávali kandesartan-cilexetil alebo placebo s ďalšou antihypertenzívnou liečbou pridanou podľa potreby. Krvný tlak sa znížil zo 166/90 na 145/80 mmHg v skupine s kandesartanom a zo 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolnej skupine. Z hľadiska hlavného hodnoteného parametra, závažných kardiovaskulárnych udalostí (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna apoplexia a nefatálny

infarkt myokardu) nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. V skupine s kandesartanom bolo 26,7 udalostí na 1000 pacientorokov v porovnaní s 30,0 príhodami na 1000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % IS 0,75 až 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Dvojitá blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšania ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto súšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľčo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bola predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### Amlodipín

##### Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciového iónu) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev.

Mechanizmus antihypertenzívneho účinku amlodipínu je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu, nie je úplne objasnený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi mechanizmami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému srdce pracuje. Keďže frekvencia srdca zostáva nezmenená, zmiernením záťaže srdca sa znižuje spotreba energie v myokarde a potreba kyslíka.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje zásobovanie myokardu kyslíkom u pacientov so spazmom koronárnej tepny (Prinzmetalova alebo variantná angína).

##### Farmakodynamické účinky

U pacientov s hypertenziou dochádza pri podaní jednej dennej dávky ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe aj v stoji, ktoré pretrváva 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku sa podávanie amlodipínu nevyznačuje akútnou hypotenziou.

U pacientov s anginou pectoris sa pri podaní jednej dennej dávky predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, čas do objavenia sa anginózneho záchvatu a čas do vzniku 1 mm depresie ST segmentu, a znižuje sa frekvencia anginózných záchvatov aj spotreba tabliet glyceroltrinitrátu.

Amlodipín sa nedáva do súvislosti so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami ani zmenami v plazmatických lipidoch a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Kandesartan-cilexetil

#### Absorpcia a distribúcia

Kandesartan-cilexetil sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartan-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť kapsulovej formy v porovnaní s tým istým perorálnym roztokom je približne 34 % s veľmi malými odchýlkami. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť kapsuly je teda 14 %. Priemerné maximálne sérové koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu o 3 – 4 hodiny po užití kapsuly. Koncentrácie kandesartanu v sére sa zvyšujú priamo úmerne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom dávkovacom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely súvisiace s pohlavím. Potrava nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod časovou krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu (AUC).

Kandesartan sa silno viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %). Zjavný distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg. Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená potravou.

#### Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan sa vylučuje do moču a do žlče prevažne v nezmenenej forme a iba v malej miere sa eliminuje prostredníctvom pečeneového metabolizmu (CYP2C9). Z dostupných interakčných štúdií nevyplýva žiadny účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vitro* sa neočakáva žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza ku kumulácii lieku.

Celková hodnota plazmatického klírensu kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom hodnota klírensu v obličkách je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami glomerulárnou filtráciou aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní kandesartan-cilexetilu značeného <sup>14</sup>C sa približne 26 % dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako inaktívny metabolit, kým približne 56 % dávky sa nachádza v stolici ako kandesartan a 10 % ako inaktívny metabolit.

#### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

##### *Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)*

U starších pacientov (nad 65 rokov) boli hodnoty  $C_{max}$  kandesartanu zvýšené približne o 50 % a AUC kandesartanu približne o 80 % v porovnaní s mladšími jedincami. Odpoveď krvného tlaku a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky kandesartan-cilexetilu však boli u mladých aj u starších pacientov podobné (pozri tiež časť 4.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, pri porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, sa pri opakovanom podávaní hodnota  $C_{max}$  kandesartanu zvýšila približne o 50 % a hodnota AUC kandesartanu sa zvýšila približne o 70 %, ale  $t_{1/2}$  zostal bezo zmeny. Zmeny uvedených parametrov u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli približne 50 % pre hodnotu  $C_{max}$  a 110 % pre hodnotu AUC. Terminálny  $t_{1/2}$  kandesartanu bol u pacientov s ťažkou poruchou obličiek približne zdvojnásobený. Hodnota AUC kandesartanu u pacientov liečených hemodialýzou bola podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

V dvoch štúdiách s pacientmi s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene došlo k nárastu priemernej hodnoty AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

#### Amlodipín

##### Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi koncentráciami v krvi 6 až 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje v rozmedzí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že približne 97,5 % amlodipínu v obehu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

##### Biotransformácia a eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 30 – 50 hodín a zodpovedá dávkovaniu jedenkrát denne. Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity a 10 % pôvodného liečiva a 60 % metabolitov sa vylúči močom.

##### Farmakokinetika u osobitných populácií

#### *Porucha funkcie pečene*

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 – 60 %.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú korelované so stupňom poškodenia funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### *Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)*

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších jedincov podobný. Klírens amlodipínu sa u starších pacientov obvykle znižuje spolu s výsledným zvýšením AUC a predĺžením eliminačného polčasu. Podľa očakávaní došlo v študovanej vekovej skupine pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dostupné predklinické údaje o zložkách tejto fixnej dávkovacej kombinácie sú uvedené nižšie.

#### Kandesartan

##### *Reprodukčná toxicita*

Pri klinicky relevantných dávkach sa nepreukázala abnormálna systémová toxicita ani toxicita pre cieľový orgán. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinok na obličky a na parametre červeného krvného obrazu u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval zníženie hodnôt parametrov červeného krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Účinky na obličky (ako napr. intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, zvýšenie plazmatických koncentrácií urey a kreatinínu) boli vyvolané kandesartanom, čo by mohlo byť sekundárnym efektom v dôsledku hypotenzie vedúcej k alterácii perfúzie obličiek. Okrem toho kandesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Uvažuje sa, že tieto zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom kandesartanu. Zdá sa, že hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek nemá pri terapeutických dávkach u ľudí žiadny význam.



V pokročilých štádiách gravidity sa pozorovala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

#### *Karcinogenéza, mutagenéza*

Údaje z testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že kandesartan nebude vykazovať mutagénnu ani klastogénnu aktivitu v podmienkach klinického užívania.

Karcinogenita nebola dokázaná.

#### Amlodipín

##### *Reprodukčná toxicita*

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a pokles v prežívaní mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako sú maximálne odporúčané dávky u ľudí stanovené v mg/kg.

##### *Porucha fertility*

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov (samce počas 64 dní a samičky 14 dní pred párením) užívajúcich amlodipín. V inej štúdii na potkanoch, v ktorej samce potkanov užívali amlodipíniumbesilát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí stanovenou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermy a počtu zreých spermatidov a Sertoliho buniek.

#### *Karcinogenéza, mutagenéza*

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne\* vyššia, ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky liečiva na úrovni génov alebo chromozómov.

\* Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Vápenatá soľ karmelózy

Makrogol typu 8000

Hydroxypropylcelulóza/typ: EXF, 250 – 800 cps

Hydroxypropylcelulóza/typ: LF, 65 – 175 cps

Stearan horečnatý

#### Obal kapsuly (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

Chinolínová žltá (E 104)

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

#### Obal kapsuly (16 mg/5 mg):

Chinolínová žltá (E 104)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Obal kapsuly (16 mg/10 mg):

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

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

Šelak (E 904)

Čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Amoniak, koncentrovaný roztok

Hydroxid draselný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC/Al blistroch v papierovej škatuli.

Balenie obsahuje 28 alebo 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Swyssi AG

Lyoner Strasse 14

60528 Frankfurt am Main

Nemecko

Tel: + 49 69 66554 162

e-mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Bilamcar 8 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0016/19-S

Bilamcar 8 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0017/19-S

Bilamcar 16 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0018/19-S

Bilamcar 16 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0019/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2019