

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tilamcar 8 mg/5 mg Hartkapseln
Tilamcar 8 mg/10 mg Hartkapseln
Tilamcar 16 mg/5 mg Hartkapseln
Tilamcar 16 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tilamcar 8 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg amlodipin besilat).

Tilamcar 8 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg amlodipin besilat).

Tilamcar 16 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg amlodipin besilat).

Tilamcar 16 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg amlodipin besilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Tilamcar 8 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat.

Tilamcar 8 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 211,90 mg Lactose-Monohydrat.

Tilamcar 16 mg/5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Tilamcar 16 mg/10 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tilamcar 8 mg/5 mg Hartkapseln: Hartgelatinekapseln, Größe 3, mit weißem opakem Körper und dunkelgelber Kappe, gefüllt mit weißem bis grauweißem Granulat.

Tilamcar 8 mg/10 mg Hartkapseln: Hartgelatinekapseln, Größe 1, mit weißem opakem Körper mit schwarzem Aufdruck CAN 8 und gelber Kappe mit schwarzem Aufdruck AML 10, gefüllt mit weißem bis grauweißem Granulat.

Tilamcar 16 mg/5 mg Hartkapseln: Hartgelatinekapseln, Größe 1, mit weißem opakem Körper mit schwarzem Aufdruck CAN 16 und hellgelber Kappe mit schwarzem Aufdruck AML 5, gefüllt mit weißem bis grauweißem Granulat.

Tilamcar 16 mg/10 mg Hartkapseln: Hartgelatinekapseln, Größe 1, mit weißem opakem Körper und weißer opaker Kappe, gefüllt mit weißem bis grauweißem Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tilamcar ist indiziert als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung adäquat kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Tilamcar beträgt eine Hartkapsel pro Tag.

Das Kombinationspräparat ist für die Einleitung der Therapie nicht geeignet. Eine Dosisanpassung sollte bei Bedarf mit den einzelnen Komponenten vorgenommen werden.

Bevor Patienten auf Tilamcar umgestellt werden, müssen sie mit stabilen Dosen bei gleichzeitiger Einnahme der Monokomponenten kontrolliert sein. Die Dosierung von Tilamcar muss auf den Dosierungen der einzelnen Komponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung beruhen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für hochbetagte Patienten ist nur wenig Information verfügbar.

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mittelschwerer Niereninsuffizienz wird eine Überwachung des Kaliumspiegels und des Kreatinins empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz im Endstadium ($Cl_{Kreatinin} < 15$ ml/min) oder bei Hämodialyse ist auf Grund begrenzter Erfahrungen Vorsicht geboten. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, sodass die übliche Dosierung empfohlen wird. Amlodipin und Candesartan Cilexetil sind nicht dialysierbar. *Siehe auch Abschnitt 4.4.*

Leberinsuffizienz

Tilamcar ist mit Vorsicht bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz anzuwenden. Tilamcar ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tilamcar bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tilamcar kann zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen Tilamcar gemeinsam mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;

- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- Schwere Leberinsuffizienz und Obstruktion der Gallengänge und/ oder Cholestasis;
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock);
- Schwere Hypotonie;
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose);
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt;
- Die gleichzeitige Anwendung von Tilamcar mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Candesartan

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist nicht während einer Schwangerschaft zu beginnen. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen auf alternative antihypertensive Behandlungen umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Niereninsuffizienz

Wie bei anderen Wirkstoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem hemmen, können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden.

Wenn Candesartan bei hypertensiven Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Kreatininspiegel empfohlen.

Bei Patienten mit sehr schwerer Niereninsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Endstadium ($Cl_{Kreatinin} < 15 \text{ ml/min}$) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist Candesartan unter gründlicher Überwachung des Blutdrucks sorgfältig zu titrieren.

Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz hat speziell bei älteren Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion regelmäßige Bewertungen der Nierenfunktion zu beinhalten. Während der Dosistitration von Candesartan wird die Überwachung des Serum-Kreatinin- und Kaliumspiegels empfohlen. Klinische Untersuchungen bei Herzinsuffizienz haben keine Patienten mit Serum-Kreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) eingeschlossen.

Gleichzeitige Therapie mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Dreifachkombination aus einem ACE- Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sind nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung

engmaschiger genauer Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck anzuwenden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck besonders sensibel auf eine AT1-Rezeptor Blockade aufgrund eines reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems reagieren. Deshalb ist bei Dialysepatienten Candesartan unter gründlicher Überwachung des Blutdrucks vorsichtig zu titrieren.

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer einzelnen funktionierenden Niere, wenn sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Candesartan bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie

Symptomatische Hypotonie, besonders nach der ersten Dosis, kann bei Patienten auftreten, die durch z.B. starke diuretische Therapie, diätetische Salzbeschränkung, Durchfall oder Erbrechen an Volumen und/oder Salz erschöpft sind. Diese Zustände müssen vor der Verabreichung von Candesartan korrigiert werden. Tritt eine Hypotonie mit Tilamcar auf, wird der Patient in Rückenlage gebracht und ggf. eine intravenöse Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung gegeben. Die Behandlung kann fortgesetzt werden, sobald der Blutdruck stabilisiert ist.

Anästhesie und Chirurgie

Aufgrund einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann bei mit Angiotensin-II-Antagonisten behandelten Patienten unter Narkose und bei chirurgischen Eingriffen Hypotonie auftreten. In sehr seltenen Fällen kann die Hypotonie so schwerwiegend sein, dass es die intravenöse Gabe von Flüssigkeit und/oder Vasopressoren rechtfertigen kann.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die unter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie leiden.

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel an, die über eine Hemmung des RAAS wirken. Daher wird die Anwendung von Candesartan nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann zu einer Hyperkaliämie führen. Hyperkaliämie kann bei älteren Menschen, bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Diabetikern, bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zwischenzeitlichen Geschehnissen tödlich sein.

Bevor die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet werden. Die wichtigsten Risikofaktoren, die für Hyperkaliämie berücksichtigt werden müssen, sind:

- Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz,
- Alter (>70 Jahre),

- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und/oder Kaliumzusätze beeinflussen.
- Kaliumhaltige Salzersatzstoffe,
- Kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zwischenzeitliche Geschehnisse, insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Verschlechterung des Nierenzustandes (z.B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z.B. akute Extremitätenischämie, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Serumkalium muss bei diesen Patienten genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Allgemein Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des RAAS abhängt (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde die Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder selten akute Niereninsuffizienz assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob sie als Antihypertonikum oder für andere Indikationen verschrieben werden.

Amlodipin

Hypertensive Krise

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten nicht bestätigt werden.

Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte über Lungenödeme. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen bestehen nicht. Daher ist Tilamcar bei Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten hat eine Dosiserhöhung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Laktoseintoleranz

Tilamcar enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Komponenten dieser Fixdosis-Kombinationen beobachtet.

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan/Amlodipin sind bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen.

Andere antihypertensive Arzneimittel

Der blutdrucksenkende Effekt von Tilamcar kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer antihypertensiver Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial

Basierend auf ihren pharmakologischen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass die folgenden Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva, den blutdrucksenkenden Effekt aller Antihypertensiva einschließlich Tilamcar verstärken können. Weiters kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol verstärkt werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Reduktion des antihypertensiven Effekts.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Candesartan

Substanzen, die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersucht wurden, umfassen Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (d. h. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln festgestellt.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Arzneimittel (z. B. Heparin), die den Kaliumspiegel erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin), können den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums ist, soweit erforderlich, durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern ist über reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter AIIRAs auftreten. Die Anwendung von Candesartan mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, ist eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

NSARs

Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung führen, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serum-Kaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination ist, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht zu verabreichen. Die Patienten sind ausreichend zu hydrieren, und eine Überwachung der Nierenfunktion ist nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht zu ziehen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik (PK) können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Clarithromycin ist ein CYP3A4-Inhibitor. Es besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko bei Patienten die Clarithromycin mit Amlodipin erhalten. Eine engmaschige Überwachung ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Amlodipin empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann der Amlodipin-Plasmaspiegel variieren. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion)

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Herz-Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind und wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin besteht ein Risiko für erhöhte Tacrolimus Blutspiegel. Um eine durch Tacrolimus bedingte Toxizität zu vermeiden, bedarf die Anwendung von Amlodipin bei mit Tacrolimus behandelten Patienten einer Überwachung der Blutspiegel von Tacrolimus und bei Bedarf einer Dosisanpassung von Tacrolimus.

Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen, durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin behandelt werden, ist eine Überwachung der Ciclosporinspiegel in Erwägung zu ziehen und nötigenfalls sind Cyclosporin Dosisreduktionen vorzunehmen.

Simvastatin

Die gleichzeitige Gabe mehrerer Dosen 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Zusammenhang mit Candesartan/Amlodipin

Tilamcar wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen und das Sicherheitsprofil für sowohl Amlodipin als auch für Candesartan nicht erhoben wurde.

Die Anwendung in der Frühschwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Krankheit selbst ein größeres Risiko für Mutter und Fötus birgt.

Tilamcar ist wegen des Candesartan-Gehalts im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert.

Im Zusammenhang mit Candesartan

Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Exposition gegenüber der AIIRA-Therapie während des zweiten und dritten Trimesters ist bekannt dafür, dass sie menschliche Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnios, Verzögerung der Schädelverknöcherung) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hervorruft (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn die Exposition gegenüber AIIRAs ab dem zweiten Trimester der Schwangerschaft eingetreten ist, wird eine Ultraschalluntersuchung der fetalen Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Epidemiologischen Hinweise bezüglich des teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters waren nicht eindeutig; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unerlässlich erachtet wird, sind Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn angemessen, eine alternative Therapie zu beginnen.

Säuglinge und Kleinkinder, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sind wiederholt gründlich auf Hypotonie zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft wurde nicht bestätigt.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Im Zusammenhang mit Candesartan/Amlodipin

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan und Amlodipin in der Stillzeit vorliegen, wird Tilamcar nicht empfohlen und alternative antihypertensive Therapien mit besser bekannten Sicherheitsprofilen in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt welche Auswirkungen Amlodipin auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Im Zusammenhang mit Candesartan/Amlodipin

Es sind keine Informationen zu den potentiellen Auswirkungen von Candesartan/Amlodipin auf die Fertilität verfügbar.

Im Zusammenhang mit Candesartan

Tierversuche haben gezeigt, dass Candesartan Cilexetil keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten hatte (siehe Abschnitt 5.3).

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind nicht ausreichend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen von Candesartan auf die Fähigkeit, Maschinen zu fahren und zu benutzen, durchgeführt. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit Candesartan gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit haben, Maschinen zu fahren und zu benutzen.

Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erschöpfung können gelegentlich bei mit Antihypertensiva behandelten Patienten auftreten. Vorsicht ist vor allem zu Beginn der Behandlung geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kombinationspräparat mit fixer Dosierung

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen werden weiter unten beschrieben.

Die Nebenwirkungen, die bereits für eine der beiden Einzelsubstanzen (Candesartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Tilamcar sein, selbst wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Candesartan

Behandlung einer Hypertonie

In kontrollierten klinischen Studien waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit der Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren unter Candesartan Cilexetil (3,1 %) und Placebo (3,2 %) ähnlich.

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candsartan Cilexetil definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartan Cilexetil, die mindestens 1 % höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo berichtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.

Amlodipin

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Ödeme (sehr häufig), Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Erröten, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen und Müdigkeit (häufig).

Tabulated list of adverse reactions

Die Häufigkeitsangaben, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 verwendet werden, sind wie folgt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$),
- häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),
- gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$),
- selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$),
- sehr selten ($< 1/10.000$),
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Candesartan

Die nachstehende Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen.

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Atemwegsinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr selten	Übelkeit
	nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Niereninsuffizienz, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten

Laborwerte

Wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartan erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin- Spiegel empfohlen.

Amlodipine

Innerhalb jeder Frequenzgruppierung werden die Nebenwirkungen in Tabelle 2 nach ihrer abnehmenden Schwere dargestellt.

Tabelle 2

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression
	selten	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	sehr selten	erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	nicht bekannt	Extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen
	gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
	sehr selten	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	häufig	Flush
	gelegentlich	Hypotonie
	sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe
	gelegentlich	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	gelegentlich	Erbrechen, Mundtrockenheit
	sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria

	sehr selten	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	häufig	Knöchelschwellungen,
	gelegentlich	Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Ödeme
	häufig	Müdigkeit, Asthenie
	gelegentlich	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555-36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt keine Erfahrungen zur Überdosierung der fixen Kombination Candesartan/Amlodipin beim Menschen.

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu/ und tödlicher Schockreaktion wurde

berichtet.

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass eine Überdosierung von Candesartan sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartan Cilexetil) verlief die Erholung der Patienten ohne Zwischenfälle.

Therapie

Falls eine symptomatische Hypotonie auftritt, ist eine symptomatische Behandlung einzuleiten und die Vitalzeichen zu überwachen. Der Patient ist in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen zu bringen. Falls dies nicht ausreicht, ist durch Infusion, z. B. von physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %), das Plasmavolumen zu vergrößern. Falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Kontrolle des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern dessen Anwendung nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionrate von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist der Nutzen einer Dialyse unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker

ATC-Code: C09DB07

Tilamcar vereint zwei antihypertensiv wirksame Komponenten mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Candesartan Cilexetil, ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, und Amlodipin, ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. Die Kombination dieser Substanzen hat einen additiven antihypertensiven Effekt und bewirkt eine stärkere Blutdrucksenkung als jede der beiden Komponenten alleine.

Candesartan Cilexetil

Wirkmechanismus

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der Endorganhypertrophie und -schädigung. Die hauptsächlichsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptortyp 1 (AT1) vermittelt.

Candesartan Cilexetil ist ein Prodrug, das für die orale Anwendung geeignet ist. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den AT1-Rezeptor selektiver AIIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartan hemmt ACE, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut, nicht. Es hat keine Wirkung auf ACE und potenziert Bradykinin oder Substanz P nicht. In kontrollierten klinischen

Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartan Cilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an, noch blockiert es, andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die nachweislich für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einem verminderten systemischen peripheren Widerstand ohne reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Es gibt keinen Hinweis auf eine schwerwiegende oder überschießende First-Dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Beendigung der Therapie.

Nach Gabe einer Einzeldosis von Candesartan Cilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder Dosierung der Großteil der Blutdrucksenkung normalerweise innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Gemäß einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartan Cilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls.

Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1.268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartan Cilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Wenn Candesartan Cilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet wird, ist die Senkung des Blutdrucks additiv. Eine verstärkte antihypertensive Wirkung wird ebenfalls beobachtet, wenn Candesartan Cilexetil mit Amlodipin oder Felodipin kombiniert wird.

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (üblicherweise eine Population mit niedrigen Reninspiegeln) als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Dies ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5.156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan steigert den renalen Blutfluss und hat entweder keinen Einfluss auf oder erhöht die glomeruläre Filtrationsrate, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion reduziert sind. In einer 3-monatigen klinischen Studie an hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Mikroalbuminurie reduzierte die antihypertensive Behandlung mit Candesartan Cilexetil die Albuminausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, Mittelwert 30 %, 95%-KI 15-42 %). Es gibt gegenwärtig keine Daten zur Wirkung von Candesartan auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie.

Die Effekte von 8-16 mg Candesartan Cilexetil (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (70-89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren bewertet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartan Cilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck wurde in der Candesartan-Gruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren in

der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95% KI 0,75 bis 1,06; p=0,19).

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien [„ONTARGET“ (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) und „VA NEPHRON-D“ (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] wurde die Anwendung der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten relevant. Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso wurden Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung) häufiger in der Aliskiren-Gruppe als in der Placebo-Gruppe berichtet.

Amlodipin

Wirkungsmechanismus

Amlodipin ist ein Calciumionen-Einstrom-Inhibitor vom Dihydropyridin-Typ (Calciumkanalblocker oder Calciumantagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es verringert die ischämische Gesamtbelastung jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert periphere Arteriolen und reduziert damit den peripheren Gesamtwiderstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich beinhaltet der Wirkmechanismus von Amlodipin auch eine Dilatation der koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Diese Dilatation verstärkt die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris erhöht die einmal tägliche Gabe von Amlodipin die Belastbarkeit, verlängert die Zeit bis zum Auftreten einer Angina sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und

verringert die Anfallshäufigkeit und den Glyceroltrinitrat-Tablettenverbrauch.

Amlodipin wurde mit keinen metabolischen Nebenwirkungen oder Veränderungen der Lipidwerte in Verbindung gebracht und kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Candesartan Cilexetil

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartan Cilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach Gabe einer oralen Candesartan Cilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Kapselformulierung verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Kapsel beträgt daher 14 %. Die mittlere Serumhöchstkonzentration (C_{max}) wird 3-4 Stunden nach Kapseleinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration vs. Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (mehr als 99 %). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden und nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber verstoffwechselt (CYP2C9). Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkung auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in vitro*-Daten würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es zu keiner Akkumulation.

Die Gesamt-Plasmaclearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg, mit einer renalen Clearance von etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Candesartan erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von ¹⁴C-markiertem Candesartan Cilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Faeces wiedergefunden werden.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Menschen (über 65 Jahre) sind C_{max} und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jungen Probanden erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit von Nebenwirkungen jedoch sind nach gleicher Dosis von Candesartan bei jungen und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion stiegen C_{max} und AUC von Candesartan bei wiederholter Dosierung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion jeweils um ca. 50 % bzw. 70 % an, $t_{1/2}$ blieb jedoch unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion betragen jeweils ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale $t_{1/2}$ von Candesartan war bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die AUC von Candesartan bei Dialysepatienten war der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ähnlich.

Leberfunktionsstörung

In zwei Studien, die beide Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion einschlossen, gab es eine Zunahme der mittleren AUC von Candesartan von ca. 20 % in der einen Studie und von 80 % in der anderen Studie (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Amlodipin

Resorption und Verteilung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 64 bis 80 % geschätzt. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation, Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und entspricht einer einmal täglichen Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der unveränderten Substanz sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, das zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Niereninsuffizienz

Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentrationen sind nicht mit dem Grad der Niereninsuffizienz korreliert. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten neigt die Amlodipin-Clearance dazu herabgesetzt zu sein, das zu einer Erhöhung von AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen für die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten der Komponenten dieser fixen Kombination werden im Folgenden beschrieben.

Candesartan

Reproduktionstoxizität

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische oder eine Zielorgan-Toxizität. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartan führte zu einem Rückgang der Parameter der roten Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, die eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnten, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).

Karzinogenese, Mutagenese

Daten aus *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter den Bedingungen einer klinischen Anwendung keine mutagenen oder klastogenen Aktivitäten ausübt.

Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen mit Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, zeigten eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen klinischen Maximaldosis von 10 mg, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose Monohydrat

Maisstärke

Carmellose-Calcium

Macrogol 8000

Hydroxypropylcellulose/Typ: EXF, 250-800 cps

Hydroxypropylcellulose/Typ: LF, 65-175 cps

Magnesiumstearat

Kapselhülle (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)

Chinolingelb (E 104)

Eisenoxid, gelb (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Kapselhülle 16 mg/5 mg

Chinolingelb (E 104)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Kapselhülle 16 mg/10 mg

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Drucktinte bei (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg)

Schellack (E 904)

Eisenoxid, schwarz (E 172)

Propylenglycol

Ammoniaklösung, konzentrierte

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt ist in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen eingeschoben in Faltschachteln verpackt.

Die Packungen beinhalten 28 oder 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swyssi AG

14 Lyoner Strasse,

60528 Frankfurt am Main, Deutschland

Tel : +49 69 66554 162 e-mail: info@swyssi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: Tilamcar 8 mg/5 mg Hartkapseln:

Z.Nr.: Tilamcar 8 mg/10 mg Hartkapseln:

Z.Nr.: Tilamcar 16 mg/5 mg Hartkapseln:

Z.Nr.: Tilamcar 16 mg/10 mg Hartkapseln:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.