

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tilamcar 8 mg/5 mg capsule  
Tilamcar 8 mg/10 mg capsule  
Tilamcar 16 mg/5 mg capsule  
Tilamcar 16 mg/10 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tilamcar 8 mg/5 mg capsule  
Fiecare capsulă conține candesartan cilexetil 8 mg și amlodipină 5 mg echivalentă cu 6,935 mg sub formă de besilat de amlodipină.

Tilamcar 8 mg/10 mg capsule  
Fiecare capsulă conține candesartan cilexetil 8 mg și amlodipină 10 mg echivalentă cu 13,87 mg sub formă de besilat de amlodipină.

Tilamcar 16 mg/5 mg capsule  
Fiecare capsulă conține candesartan cilexetil 16 mg și amlodipină 5 mg echivalentă cu 6,935 mg sub formă de besilat de amlodipină.

Tilamcar 16 mg/10 mg capsule  
Fiecare capsulă conține candesartan cilexetil 16 mg și amlodipină 10 mg echivalentă cu 13,87 mg sub formă de besilat de amlodipină.

#### Excipient cu efect cunoscut

Tilamcar 8 mg/5 mg capsule  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 101,95 mg.

Tilamcar 8 mg/10 mg capsule  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 211,90 mg.

Tilamcar 16 mg/5 mg capsule  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 203,90 mg.

Tilamcar 16 mg /10 mg capsule  
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 203,90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

#### Capsulă

Tilamcar 8 mg/5 mg: capsule marimea 3, cu un corp de culoare alb opac și un capac de culoare galben închis, conținând granule albe până la aproape albe.

Tilamcar 8 mg/10 mg: capsule marimea 1, cu un corp de culoare alb opac, imprimat cu cerneală neagră cu “CAN 8” și capacul de culoare galben, imprimat cu cerneală neagră cu “AML 10”, conținând granule albe până la aproape albe.

Tilamcar 16 mg/5 mg: capsule marimea 1, cu un corp de culoare alb opac imprimat cu cerneală neagră cu “CAN 16” și capac de culoare galben pal, imprimat cu cerneală neagră cu “AML 5”, conținând granule albe până la aproape albe.

Tilamcar 16 mg/10 mg: capsule marimea 1, cu corp și capac de culoare alb opac, conținând granule albe până la aproape albe.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tilamcar este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este deja controlată adecvat cu amlodipină și candesartan administrate concomitent în aceleași doze, sub formă de medicamente individuale.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

##### Doze

Doza recomandată de Tilamcar este de 1 capsulă pe zi.

Combi-nația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia de inițiere. Ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie făcută cu componentele individuale.

Înainte de trecerea la Tilamcar pacienții trebuie controlați cu doze stabile de componente individuale administrate concomitent.

Doza de Tilamcar trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul comutării.

##### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Se recomandă prudență atunci când este necesară creșterea dozei. Informațiile limitate sunt disponibile pentru utilizarea la pacienții foarte în vârstă.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară modificarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei la pacienții cu insuficiență renală moderată. Se recomandă prudență din cauza experienței limitate disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu final (Clcr <15 ml/min) sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, ca

urmare, se recomandă dozele uzuale. Amlodipina și candesartan cilexetil nu sunt dializabile. Vezi de asemenea pct. 4.4.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Tilamcar trebuie administrat cu precauție. Tilamcar este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții cu sindrom de coleastăză (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Tilamcar la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Tilamcar capsule pot fi administrate cu sau fără alimente. Se recomandă să luați Tilamcar cu puțin lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, derivați de dihidropiridine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);
- Insuficiență hepatică severă și/sau sindrom de coleastăză;
- Șoc, inclusiv șocul cardiogen;
- Hipotensiune arterială severă;
- Obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Administrarea concomitentă a Tilamcar cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Candesartan

#### *Sarcina*

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Dacă tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II continuă să fie considerat esențial, pacienții care planifică sarcina trebuie tratați cu alte tratamente antihipertensive care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii.

Când se confirmă sarcina, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții

cu nefropatie diabetica.

#### *Insuficiență renală*

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcției renale pot fi anticipate la pacienții susceptibili tratați cu candesartan.

Atunci când se utilizează candesartan la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal ( $Cl_{cr} < 15$  ml/min). La acești pacienți doza de candesartan trebuie crescută cu precauție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu afectare a funcției renale. În timpul creșterii dozei de candesartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Studiile clinice în insuficiență cardiacă nu includ pacienții cu creatinină serică  $> 265$   $\mu$ mol/l ( $> 3$  mg/dl).

#### *Tratamentul concomitent cu un inhibitor al ACE în insuficiența cardiacă*

Riscul de reacții adverse, în special hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), pot crește atunci când Tilamcar este utilizat în asociere cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.8). Nu se recomandă nicio combinație triplă a unui inhibitor al ACE, a unui antagonist al receptorului mineralocorticoid și a candesartanului.

Utilizarea acestor combinații trebuie să fie sub supraveghere specializată și să fie supusă unei monitorizări frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ACE și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetica.

#### *Hemodializă*

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocarea receptorului AT<sub>1</sub>, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan cilexetil trebuie crescută treptat cu atenție, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

#### *Hipertensiunea renovasculară*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei la un rinichi unic funcțional atunci când sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

#### *Transplant renal*

Nu există experiență referitoare la administrarea de candesartan la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal.

#### *Hipotensiune arterială*

Hipotensiunea arterială simptomatică, în special după prima doză, poate să apară la pacienții cu volum și / sau sodiu epuizați de exemplu terapie diuretică viguroasă, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Aceste condiții trebuie corectate înainte de administrarea candesartanului. Dacă apare hipotensiune arterială la Tilamcar, pacientul trebuie plasat în poziție de susținere și, dacă este necesar, trebuie administrat perfuzie intravenoasă de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg / ml (0,9%). Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

#### *Anestezie și intervenție chirurgicală*

Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei și a intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă astfel încât poate impune utilizarea de lichide intravenoase și/sau medicamente vasopresoare.

#### *Stenoză de valvă aortică și stenoză de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)*

Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenție deosebită la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### *Hiperaldosteronism primar*

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, utilizarea de candesartan nu este recomandată la această categorie de pacienți.

#### *Hiperkaliemie*

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care pot crește concentrația de potasiu și / sau la pacienții cu evenimente intercurrente.

Înainte de a lua în considerare utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul beneficiu-risc. Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat,
- Insuficiența renală,
- Vârsta (> 70 ani),
- Asocierea cu unul sau mai multe alte medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și / sau suplimentele de potasiu.
- Substituenți de sare care conțin potasiu,
- Diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimente intercurrente, în special dehidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea funcției renale, agravarea bruscă a afecțiunii renale (de exemplu bolile infecțioase), liza celulară (de exemplu, ischemia membrelor acute, rabdomioliză, traumatism extensiv).

Potasemia trebuie monitorizată îndeaproape la acești pacienți (vezi pct. 4.5).

#### *Atenționări generale*

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influențează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct 4.8). Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate duce la un infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potențat de alte medicamente cu proprietăți de reducere a tensiunii arteriale, fie că sunt prescrise ca antihipertensive ori pentru alte indicații terapeutice.

#### Amlodipină

##### *Timpul crizei hipertensive*

Siguranța și eficacitatea utilizării amlodipinei în timpul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

#### *Pacienți cu insuficiență cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Un studiu de lungă durată, placebo-controlat, care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III și IV) a arătat o incidență crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienților tratați cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea (vezi pct. 5.1).

#### *Insuficiență hepatică*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite încă recomandări cu privire la doze. Tilamcar trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3.

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)*

La pacienții vârstnici, se recomandă precauție în cazul creșterii dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Amlodipina poate fi utilizată la acești pacienți la doze uzuale. Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

#### *Intoleranță la lactoză*

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost observate interacțiuni între cele două componente ale acestor combinații de doze fixe în studii clinice.

Interacțiunile legate de candesartan/amlodipină trebuie luate în considerare la utilizarea concomitentă.

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Tilamcar poate fi mărit prin utilizarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

#### *Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale*

Pe baza proprietăților lor farmacologice, se poate aștepta ca următoarele medicamente pot potența efectele hipotensive ale tuturor medicamentelor antihipertensive, inclusiv Tilamcar, de ex. baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcool etilic.

#### *Corticosteroizi (utilizare sistemică)*

Reducerea efectului antihipertensiv.

#### Interacțiuni legate de candesartan

Substanțele active care au fost investigate în studiile clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina și enalaprilul. Nu au fost identificate interacțiuni semnificative

farmacocinetic cu aceste medicamente.

*Diuretice care economisesc potasiul, suplimente conținând potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu și alte substanțe care pot crește concentrația plasmatică a potasiului*

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conținând potasiu, de substituenți de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu. În consecință, trebuie realizată monitorizarea strictă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

*Litiu*

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității litiului. Un efect similar poate să apară în cazul utilizării ARAII. Utilizarea concomitentă a candesartanului cu litiu nu este recomandată. Dacă această utilizare concomitentă se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu.

*AINS*

Când se administrează ARAII concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g pe zi) și AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic ulterior.

*Blocada duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Interacțiuni legate de amlodipină

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei:

*Inhibitori ai CYP3A4*

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azol, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la vârstnici. Se recomandă monitorizare clinică atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozei.

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune la pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină. Se recomandă o observare atentă a pacienților atunci când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicină.

*Inductori ai CYP3A4*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul unei administrări concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și trebuie avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, hypericum perforatum).

Administrarea amlodipinei cu grepfrut sau cu suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la anumiți pacienți, ducând la creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

#### *Dantrolen (perfuzie)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

#### Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente:

##### *Tacrolimus*

Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

##### *Ciclosporină*

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, în care s-a observat o creștere variabilă a concentrației de ciclosporină (medie 0% - 40%). Trebuie luate în considerare monitorizarea nivelurilor de ciclosporină la pacienții cu transplant renal pe amlodipină, iar reducerea dozei de ciclosporină trebuie făcută, dacă este necesar.

##### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a dus la creșterea cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu simvastatina în monoterapie. Trebuie limitată doza zilnică de simvastatină la 20 mg la pacienții în tratament cu amlodipină.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

#### Legat de candesartan/amlodipină

Tilamcar nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece nu sunt disponibile date și nu a fost stabilit profilul de siguranță nici pentru amlodipină, nici pentru candesartan.

Utilizarea la începutul sarcinii este recomandată numai în cazurile în care nu există o alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Tilamcar este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, din cauza conținutului de candesartan.

#### Legat de candesartan

Utilizarea ARAII este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și



4.4). Se cunoaște faptul că expunerea la ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare.

Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Legat de Amlodipină

Siguranța utilizării amlodipinei la femeile gravide nu a fost stabilită. În studiile efectuate la animale a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în cazul utilizării de doze mari (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

##### Legat de candesartan/amlodipină

Nu sunt disponibile informații cu privire la administrarea amlodipinei și candesartanului în timpul alăptării. Prin urmare administrarea Tilamcar nu este recomandată în timpul alăptării, fiind de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou născuților sau prematurilor.

##### Legat de amlodipină

Amlodipina se excretă în laptele uman. Proporția dozei materne primite de către sugari a fost estimată cu un interval interquartilat de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. O decizie privind continuarea / întreruperea alăptării sau continuarea / întreruperea tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

#### Fertilitatea

##### Legat de candesartan/amlodipină

Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei și candesartan asupra fertilității sunt insuficiente.

##### Legat de candesartan

În studiile efectuate la animale, candesartan cilexetil nu a avut niciun efect advers asupra fertilității la șobolani (vezi pct 5.3)

##### Legat de amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, ar trebui să se țină seama de faptul că în timpul tratamentului cu candesartan pot să apară amețeli sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină prezintă amețeli, cefalee, oboseală sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă prudență, în special la începutul tratamentului.

#### 4.8 Reacții adverse

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

##### Combinatia în doză fixă

Nu s-au efectuat studii clinice. Reacțiile adverse observate pentru anumite componente active sunt descrise mai jos.

Reacțiile adverse raportate anterior la una dintre componentele individuale (amlodipină sau candesartan), pot fi potențiale reacții adverse la Tilamcar chiar dacă nu a fost observată în studiile clinice sau în perioada de după punerea pe piață.

##### Candesartan

##### *Tratamentul hipertensiunii arteriale*

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse nu a evidențiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse în cazul administrării de candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mari decât incidența în cazul administrării placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeli/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

##### Amlodipină

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pe durata tratamentului sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greață, edeme maleolare, edem și oboseală.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele utilizate în tabelele de la pct. 4.8 sunt:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )
- foarte rare ( $< 1/10000$ )
- cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Candesartan

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață.

Tabelul 1

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie

Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili

#### *Rezultate de laborator*

În general, nu au existat influențe clinice importante ale administrării de candesartan asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Ca și pentru alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-au observat mici scăderi ale valorii hemoglobinei. În general, nu este necesară monitorizarea analizelor de laborator de rutină, la pacienții care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche de potasiu și creatinină.

#### Amlodipină

În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență, amețeli, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezii

	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvență necunoscută	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee
	Foarte rare	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, greață, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (inclusiv diaree și constipație)
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări ale culorii tegumentelor, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edeme maleolare
	Mai puțin frecvente	Artralgiile, mialgiile, crampe musculare, dureri la nivelul spatelui
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edeme
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puțin frecvente	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvent	Creștere în greutate, scădere în greutate

\*corelate în principal cu colestază.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Nu există experiență de supradozaj cu combinația în doză fixă candesartan/amlodipină la om.

Datele disponibile sugerează că supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, care a evoluat spre șoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Pe baza considerentelor farmacologice, principalele manifestări posibile ale unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială marcată și amețelile. În raportările de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfășurat fără evenimente.

### Abordare terapeutică

Dacă trebuie să apară hipotensiune arterială simptomatică, trebuie să se instituie un tratament simptomatic și să se monitorizeze semnele vitale. Pacientul trebuie plasat în decubit dorsal cu picioarele ridicate. Dacă acest lucru nu este suficient, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzie, de exemplu, soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg / ml (0,9%). Medicamentele simpatomimetice pot fi administrate dacă măsurile menționate mai sus nu sunt suficiente. Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită suport cardiovascular activ, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorie, poziția elevată a extremităților și atenția la volumul de lichid circulant și la eliberarea urinei.

Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția ca utilizarea acestuia să nu fie contraindicată. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică, pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu. Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. Administrarea de carbune activat la voluntari sănătoși imediat sau în primele două ore după ingestia de amlodipină 10 mg a fost demonstrată că reduce rata de

absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina este puternic legată de proteine, nu este probabil ca dializa să fie benefică.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II și blocanți de canale de calciu, codul ATC: C09DB07

Tilamcar este o combinație în doză fixă de două medicamente antihipertensive cu mecanisme complementare pentru controlul hipertensiunii la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de medicamente agoniste ale canalelor de calciu și candesartanul aparține clasei de medicamente antagoniste ale angiotensinei II. Combinația în doză fixă a acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât oricare dintre componente administrată singură.

#### Candesartan cilexetil

##### Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT1).

Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în substanța activă, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT1, legându-se puternic și disociindu-se lent de receptor. Nu prezintă activitate agonistă.

##### Efecte farmacodinamice

Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinina. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu inhibă alți receptori hormonali sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT1) în relație cu dozele, rezultă din concentrațiile plasmatice crescute de renină, concentrațiile angiotensinei I și angiotensinei II și din scăderea concentrației plasmatice de aldosteron.

##### Eficacitate și siguranță clinică

###### Hipertensiunea arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței sistemice periferice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială gravă sau exagerată după administrarea primei doze sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În timpul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, în cazul administrării oricărei doze, se obține, în general, în decurs de patru săptămâni și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu al unei creșteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienți se așteaptă mai mult

decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o scădere lentă și eficientă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferențe între efectul maxim și minim obținut pe durata intervalului dintre administrarea dozelor.

Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-oarbe, efectuate la 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și 10/8,7 mmHg la administrarea a 100 mg losartan potasiu o dată pe zi (diferențe în scăderea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Când candesartan cilexetil se utilizează împreună cu hidroclorotiazidă, reducerea tensiunii arteriale este aditivă. Un efect antihipertensiv crescut este de asemenea observat când candesartan cilexetil este combinat cu amlodipină sau felodipină.

Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect hipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre (de obicei, populație cu concentrație plasmatică scăzută de renină) decât la pacienții aparținând altor rase. Acest lucru este valabil și în cazul administrării de candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat la 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții aparținând rasei negre față de cei aparținând altor rase (14,4/10,3 mmHg față de 19/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Administrarea de candesartan crește fluxul sanguin renal și nu influențează, fie crește rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, ÎI 95% 15-42%). În prezent nu există date referitoare la efectul administrării de candesartan cilexetil asupra progresului nefropatiei diabetice.

Efectele administrării de candesartan cilexetil la doze de 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat efectuat la 4937 de pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, monitorizați pe o durată medie de 3,7 ani (Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici). Pacienților li s-au administrat candesartan cilexetil sau placebo împreună cu alte tratamente antihipertensive, utilizate dacă a fost necesar.

Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan cilexetil și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, adică evenimentele cardio-vasculare majore (mortalitatea cardio-vasculară, accidentele vasculare cerebrale non-letale și infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan cilexetil au existat 26,7 evenimente/1000 pacient-ani, față de 30 evenimente/1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% ÎI 0,75-1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau



cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## Amlodipina

### Mecanism de acțiune

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu, din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu), inhibând influxul transmembranal al ionilor de calciu la nivelul miocardului și musculaturii vasculare netede.

Mecanismul acțiunii antihipertensive este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.

Mecanismul exact prin care amlodipina își exercită efectul antianginos nu este pe deplin cunoscut, însă amlodipina reduce manifestările de etiologie ischemică prin următoarele două acțiuni:

- 1) Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, scade rezistența periferică sistemică (postsarcina) împotriva căreia funcționează inima. Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, această reducere a travaliului cardiac determină scăderea consumului de energie și a necesarului de oxigen la nivelul miocardului.
- 2) Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică, probabil, și dilatarea arterelor coronare principale și arteriolelor coronare, atât în zonele miocardice indemne, cât și în cele ischemice. La pacienții cu spasm arterial coronarian (angină pectorală Prinzmetal sau angină variantă), această vasodilatație crește aportul de oxigen la nivelul miocardului.

### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea zilnică în doză unică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale atât în clinostatism cât și în ortostatism, timp de 24 de ore. Datorită instalării lente a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu este o caracteristică a administrării de amlodipină.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea zilnică unidoză prelungește timpul total de efort, întârzie apariția atacului anginos și întârzie apariția subdenivelării segmentului ST cu 1 mm. Amlodipina scade atât

frecvența atacurilor anginoase, cât și necesitatea administrării comprimatelor de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale concentrațiilor plasmatică ale lipidelor și, ca urmare, poate fi utilizată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Candesartan cilexetil

#### Absorbție și distribuție

După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este transformat în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a capsulelor comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Biodisponibilitatea absolută estimată a capsulelor este de 14%. Concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea capsulelor. Concentrațiile plasmatică de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatică de candesartan în funcție de timp (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg. Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată ingestia de alimente.

#### Metabolizare și eliminare

Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacțiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu este de așteptat apariția unor interacțiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se acumulează ca urmare a administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat 14C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)*

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) C<sub>max</sub> și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și apariția reacțiilor adverse sunt similare după administrarea unei doze de candesartan cilexetil la pacienții tineri și vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

#### *Utilizarea în insuficiența renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată C<sub>max</sub> și ASC pentru candesartan au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală

normală.

Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%.  $T_{1/2}$  prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC pentru candesartan, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### *Utilizarea în insuficiența hepatică*

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, a existat o creștere a valorii medii a ASC pentru candesartan de aproximativ 20% într-un studiu și de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Amlodipină*

##### Absorbție și distribuție

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64% și 80%: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmaticice. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

##### Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi, și se excretă în urină în proporție de 10% sub formă nemodificată și de 60% sub formă de metaboliți.

##### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Utilizarea în insuficiența hepatică*

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei redus, fapt care duce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare crescut și o creștere a ASC cu aproximativ 40-60%.

#### *Utilizarea în insuficiența renală*

Modificările în concentrațiile plasmaticice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

#### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)*

Timpul necesar pentru realizarea concentrației plasmaticice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și vârstnici.

Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cele preconizate pentru grupul de vârstă studiat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt prezentate mai jos.

#### Candesartan

### *Toxicitate asupra funcției reproductive*

Nu s-a evidențiat toxicitate sistemică anormală sau asupra organului țintă, ca urmare a administrării dozelor semnificative clinic.

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor și asupra parametrilor hematiilor, la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, dilatare tubulară, tubuli bazofilici; concentrații plasmatică crescute de uree și creatinină) au fost provocate de candesartan, fiind considerate efecte secundare ale efectului hipotensiv ce duce la alterarea perfuziei renale. În plus, candesartanul produce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare ca urmare a administrării dozelor terapeutice de candesartan la om este irelevantă.

S-a observat fetotoxicitate pentru sarcina în stadiile avansate (vezi pct 4.6)

### *Carcinogeneză, mutageneză*

Datele din testele de mutagenza in vitro sau in vivo, au indicat absența activității mutogene sau clastogene pentru candesartan în condițiile utilizării clinice.

Nu au existat dovezi de carcinogenitate.

### Amlodipină

#### *Toxicitate asupra funcției reproductive*

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a datei nașterii, prelungire a travaliului și scădere a supraviețuirii puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

#### *Afectarea fertilității*

Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și femele timp de 14 zile, înainte de împerechere) la doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la oameni, de 10 mg, exprimată în mg/m<sup>2</sup>). Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, cu o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentrației plasmatică a hormonului foliculostimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

#### *Carcinogeneză, mutageneză*

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure valori ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi nu s-au evidențiat dovezi de carcinogenitate. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studii de mutagenitate nu au relevat reacții legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.

\*Raportat la un pacient cu greutatea de 50 kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Carmeloză de calciu  
Macrogol tip 8000  
Hidroxiopropil celuloză/tip: EXF, 250-800 cps  
Hidroxiopropil celuloză/tip: LF, 65-175 cps  
Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)

Galben de quinolină (E 104)  
Oxidul galben de fier (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatina

#### Învelișul capsulei (16 mg/5 mg)

Galben de quinolină (E 104)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatina

#### Învelișul capsulei (16 mg/10 mg)

Dioxid de titan (E 171)  
Gelatina

Cerneală tipografică (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg)  
Shellac (E 904)  
Oxid negru de fer (E 172)  
Propilenglicol  
Soluție de amoniac concentrat  
Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al într-o cutie de carton.  
Mărimea ambalajului de 14, 28, 30 sau 56 de capsule.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Swyssi AG,  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main,  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

11344/2019/01-02: Tilmcar 8 mg/5 mg capsule  
11345/2019/01-02: Tilmcar 8 mg/10 mg capsule  
11346/2019/01-02: Tilmcar 16 mg/5 mg capsule  
11347/2019/01-02: Tilmcar 16 mg/10 mg capsule

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022