

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

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

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

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Bilamcar je 1 tobolka denně.

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

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

Dávka přípravku Bilamcar má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době převodu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let nebo starší)

U starších pacientů není potřeba upravovat dávkování. Při zvyšování dávek je nutná opatrnost.

K dispozici je málo informací o podávání velmi starým pacientům.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Při středně těžké poruše funkce ledvin se doporučuje sledovat hladiny draslíku a kreatininu. Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi poruchy funkce ledvin (Cl_{cr} < 15 ml/min) či na hemodialýze jsou omezené. Doporučuje se proto opatrnost.

Změny koncentrace amlodipinu v plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, proto se doporučuje normální dávkování. Amlodipin a kandesartan-cilexetil nelze odstranit dialýzou. Viz také bod 4.4.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Těžká porucha funkce jater a poruchy provázené biliární obstrukcí a/nebo cholestáza;
- Šok (včetně kardiogenního šoku);
- Těžká hypotenze;
- Obstrukce výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně);
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu;
- Současné užívání přípravku Bilamcar s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Candesartanum

Těhotenství

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce ledvin

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

Je-li kandesartan používán u hypertenzních pacientů s poruchou funkce ledvin, doporučuje se provádět pravidelné monitorování hladin draslíku a kreatininu v séru. Zkušenosti u pacientů s velmi těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi onemocnění ledvin ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 15 \text{ ml/min}$) jsou omezené. U těchto pacientů má být kandesartan opatrně titrován za pečlivého monitorování krevního tlaku.

Zhodnocení pacientů se srdečním selháním má zahrnovat periodická vyhodnocení funkce ledvin, zejména u starších pacientů ve věku 75 let a starších a pacientů s poruchou funkce ledvin. Během titrace dávky kandesartanu se doporučuje monitorovat hladiny kreatininu a draslíku v séru. Klinické studie při srdečním selhání nezahrnovala pacienty s koncentrací kreatininu v séru $>265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Souběžná léčba s inhibitorem ACE při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je přípravek Bilamcar užíván v kombinaci s inhibitorem ACE (viz bod 4.8). Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a kandesartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem

specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být užívány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hemodialýza

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

Renovaskulární hypertenze

U pacientů s oboustrannou stenózou renální tepny nebo se stenózou tepny zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a poruchy funkce ledvin.

Transplantace ledviny

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

Hypotenze

Symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může vyskytnout u pacientů, kteří mají depleci objemu a/nebo sodíku např. intenzivní diuretická terapie, omezení příjmu soli potravou, průjem nebo zvracení. Tyto stavy mají být před podáním kandesartanu korigovány. Pokud se při užívání přípravku Bilamcar vyskytne hypotenze, má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech a v případě potřeby má být podána intravenózní infuze infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Léčba může pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Anestezie a chirurgické zákroky

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

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

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

Primární aldosteronismus

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

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může způsobovat hyperkalemii. Hyperkalemie může být smrtelná u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají diabetes mellitus, u pacientů současně léčených jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku, a/nebo u pacientů s interkurentními příhodami.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně kandesartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kandesartanu má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

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

- Diabetes mellitus,

- Porucha funkce ledvin,
- Věk (> 70 let),
- Kombinace s jedním či více léčivými přípravky, které mají vliv na systém renin-angiotenzin-aldosteron a/nebo s přípravky doplňujícími draslík.
- Náhražky soli obsahující draslík,
- Draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, nesteroidní antiflogistika (NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renální funkce, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. při infekčních onemocněních), rozklad buněk (např. při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýza, rozsáhlé trauma). U těchto pacientů má být pečlivě monitorována hladina draslíku v séru (viz bod 4.5).

Obecně

U pacientů, jejichž cévní tonus a funkce ledvin závisejí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální tepny), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8). Stejně jako je tomu u jiných antihypertenzních léčivých přípravků, přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Antihypertenzní účinek kandesartanu může být podpořen jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak ať už jsou předepsány jako antihypertenziva nebo pro jiné indikace.

Amlodipin

Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (třídy III a IV podle NYHA) byla hlášená incidence plicního edému vyšší u skupiny léčené amlodipinem než u skupiny léčené placebem.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu se mají používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu (viz bod 5.1).

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (65 let nebo starší)

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

Selhání ledvin

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

Laktózová intolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

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

Léčivé přípravky, které mohou způsobit pokles krevního tlaku

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

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce spojené s kandesartanem

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

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

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

Lithium

Během současného podávání lithia s inhibitory ACE byl hlášen reverzibilní vzestup sérových koncentrací lithia a jeho toxicity. K podobnému účinku může dojít u přípravků ze skupiny AIIRA. Podávání kandesartanu spolu s lithiem se nedoporučuje. Pokud se ukáže nezbytnost podávání této kombinace, je doporučeno pečlivé monitorování hladiny lithia v séru.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

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

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojená s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Interakce spojené s amlodipinem

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin:

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz,

azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vést k výraznému zvýšení expozice amlodipinu. Klinické vyjádření této proměnlivé farmakokinetiky může být mnohem výraznější u starších pacientů. Proto mohou být vyžadovány klinické sledování a úprava dávkování.

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

Induktory CYP3A4

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

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

Dantrolen (infuze)

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

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky:

Takrolimus

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

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí cyklosporinu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků nebo jiných skupin pacientů s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u nichž bylo pozorováno zvýšení variability minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru o 0–40 %). Je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu u pacientů s transplantovanou ledvinou užívajících amlodipin a snížení dávky cyklosporinu podle potřeby.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin má být dávka simvastatinu omezena na 20 mg denně.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V souvislosti s kandesartanem/amlodipinem

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

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

V souvislosti s kandesartanem

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

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

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly konzistentní, avšak mírné zvýšení rizika nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje týkající rizika při podávání AIIRA, pro tuto skupinu léčiv může existovat podobné riziko.

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

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

V souvislosti s amlodipinem

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

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

Kojení

V souvislosti s kandesartanem/amlodipinem

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

V souvislosti s amlodipinem

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

Fertilita

V souvislosti s kandesartanem/amlodipinem

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

V souvislosti s kandesartanem

Studie na zvířatech ukázaly, že kandesartan-cilexetil neměl žádný vliv na fertilitu potkanů (viz bod 5.3)

V souvislosti s amlodipinem

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu kandesartanu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je však nutno vzít v úvahu, že se během léčby kandesartanem mohou vyskytovat občasné závratě nebo únava.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, mohou mít porušenu schopnost reagovat. Je doporučena opatrnost, zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace fixních dávek

Nebyly provedeny žádné klinické studie. Nežádoucí účinky pozorované u konkrétní léčivé látky jsou popsány níže.

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

Kandesartan:

Léčba hypertenze

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

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

Amlodipin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly edém (velmi častý) somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníku a únava (časté).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence používané v tabulkách v bodě 4.8 jsou:

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

Kandesartan

Tabulka 1 níže uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh.

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Respirační infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea, intestinální angioedém
	Není známo	Průjem

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální funkce jater, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolest zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin, včetně selhání ledvin u citlivých pacientů

Laboratorní nálezy

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

Amlodipin

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

Tabulka 2

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
	Časté	Palpitace

Srdeční poruchy	Méně časté	Arytmie, (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost
	Méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásně
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšené hladiny jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Alopecie, purpura, kožní diskolorace, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Otok kotníku
	Méně časté	Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha močení, nykturie, zvýšená frekvence močení

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

*většinou související s cholestázou

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Neexistují žádné zkušenosti s předávkováním s fixní dávkou kombinace kandesartan/amlodipin u člověka.

Dostupné údaje pro amlodipin naznačují, že výrazné předávkování může vést k nadměrné periferní vasodilataci a případně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prodloužená systémová hypotenze až šok s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

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

Léčba

V případě symptomatické hypotenze je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální známky. Pacient má ležet na zádech s nohama ve zvýšené poloze. Pokud to nestačí, je třeba zvýšit objem plazmy infuzí např. infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud výše zmíněná opatření nejsou dostačující, lze podávat léčivé přípravky se sympatomimetickými účinky.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

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

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

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje míru absorpce amlodipinu. Protože amlodipin se ve velké míře váže na proteiny, je pravděpodobné, že dialýza by nebyla přínosem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivá ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs) a blokátory kalciových kanálů; ATC kód: C09DB07.

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

Kandesartan-cilexetil

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je primárním vasoaktivním hormonem systému renin-angiotenzin-aldosteron, který se podílí na patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních poruch.

Také se podílí na patogenezi hypertrofie cílových orgánů a jejich poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotenzinu II, jako je vasokonstrikce, stimulace aldosteronu, regulace homeostázy solí a vody a stimulace růstu buněk, jsou zprostředkovány přes receptor typu 1 (AT1).

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

Farmakodynamické účinky

Kandesartan nezpůsobuje inhibici ACE, který provádí přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a odbourává bradykinin. Nemá žádný vliv na ACE a nezesiluje účinky bradykininu ani substance P.

V kontrolovaných klinických studiích porovnávajících kandesartan s inhibitory ACE byla incidence kašle u pacientů užívajících kandesartan-cilexetil nižší. Kandesartan se neváže na receptory jiných hormonů ani na iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité pro kardiovaskulární regulaci. Antagonismus k receptorům pro angiotenzin II (AT1) vede ke zvýšení hladin reninu, angiotenzinu I a angiotenzinu II v plazmě, které souvisí s dávkou, a k poklesu koncentrací aldosteronu v plazmě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

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

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

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

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

Léčivé přípravky, které blokuji systém renin-angiotenzin-aldosteron, mají méně výrazný antihypertenzní účinek u černošských pacientů (kteří obvykle mají nízkou hladinu reninu) než u pacientů z jiných etnik. Totéž platí pro kandesartan. V otevřené klinické studii u 5 156 pacientů s

diastolickou hypertenzí bylo snížení krevního tlaku při léčbě kandesartanem významně menší u černošských pacientů než u pacientů z jiných etnik (14,4/10,3 mmHg oproti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$).

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

Účinky kandesartan-cilexetilu 8–16 mg (průměrná dávka 12 mg) jednou denně na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byly vyhodnoceny v randomizované klinické studii s 4 937 staršími pacienty (ve věku 70–89 let; 21 % bylo ve věku 80 a více let) s mírnou až středně těžkou hypertenzí, v níž tito pacienti byli sledováni v průměru po dobu 3,7 roku (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly [Studie kognice a prognózy u starších pacientů]). Pacienti dostávali kandesartan-cilexetil nebo placebo, podle potřeby v kombinaci s jinou antihypertenzní léčbou. Krevní tlak se snížil ze 166/90 na 145/80 mmHg ve skupině s kandesartanem a ze 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolní skupině. Primární cílový parametr, tj. závažné kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární mortalita, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu), nevykazoval žádné statisticky významné rozdíly. Ve skupině s kandesartanem bylo zjištěno 26,7 událostí na 1 000 pacientoroků, v kontrolní skupině bylo zjištěno 30,0 událostí na 1 000 pacientoroků (relativní riziko 0,89; 95% interval spolehlivosti 0,75 až 1,06, $p = 0,19$).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitor přítoku kalciových iontů do buňky z dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalého kanálu neboli antagonist kalciových iontů), který inhibuje přítok kalciových iontů přes buněčnou membránu do buněk srdečního svalu a hladké svaloviny cév.

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

1) Amlodipin způsobuje dilataci periferních arteriol a tím snižuje celkový periferní odpor (dotížení), proti kterému pracuje srdce. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zátěže srdce snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.

2) Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, oboje v normálních a ischemických regionech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů se spazmy koronárních tepen (Prinzmetalova neboli variantní angina pectoris).

Farmakodynamické účinky

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kandesartan-cilexetil

Absorpce a distribuce

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

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

Biotransformace a eliminace

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

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (65 let nebo starší)

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Amlodipin

Absorpce a distribuce

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

Biotransformace a eliminace

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti (65 let nebo starší)

Čas do dosažení maximálních koncentrací amlodipinu v plazmě je podobný u starších a mladších subjektů. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat s následným zvýšením AUC a poločasu eliminace u starších pacientů. U pacientů ze studované věkové skupiny s měštnavým srdečním selháním

bylo zjištěno očekávané zvýšení AUC a prodloužení poločasu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Kandesartan

Reprodukční toxicita

Nebyla prokázána systémová toxicita ani toxicita pro cílové orgány při klinicky významných dávkách. V předklinických studiích bezpečnosti kandesartan při vysokých dávkách účinkoval na ledviny a na parametry červených krvinek u myší, potkanů, psů a opic. Kandesartan způsoboval snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan vyvolával účinky na ledviny (jako například intersticiální nefritida, tubulární distenze, bazofilní tubuly; zvýšené koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě), které by mohly být sekundárním důsledkem hypotenzního účinku vedoucího ke změnám renální perfuze. Navíc kandesartan způsoboval hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Předpokládá se, že tyto změny byly způsobeny farmakologickým účinkem kandesartanu. Nezdá se, že by při terapeutických dávkách kandesartanu u člověka měla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk nějaký význam.

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

Kancerogeneze, mutagenese

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

Nebyly nalezeny žádné důkazy kancerogenity.

Amlodipin

Reprodukční toxicita

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

Porucha fertility

U potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samcům po dobu 64 dní a samicím po dobu 14 dní před pářením), nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu při dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek* maximální doporučené dávky pro člověka, což je 10 mg na bázi mg/m²). V jiné studii na potkanech, ve které byl samcům potkanů podáván amlodipin-besilát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka na bázi mg/kg, byl zjištěn pokles folikulostimulačního hormonu a testosteronu v plazmě a pokles hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze, mutagenese

U potkanů a myší, kterým byl podáván amlodipin v potravě po dobu dvou let, v koncentracích vypočítaných tak, aby bylo dosaženo hladin denních dávek 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána kancerogenicita. Nejvyšší dávka (u myší podobná a u potkanů dvojnásobná* ve srovnání s maximální doporučenou klinickou dávkou 10 mg na bázi mg/m²) byla u myší blízká maximální tolerované dávce, u potkanů však nikoli.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky související s podáváním léku na úrovni genů ani na úrovni chromozomů.

*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Vápenatá sůl karmelosy

Makrogol 8000

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

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

Magnesium-stearát

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

Chinolinová žlut' (E 104)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tobolka (16 mg/5 mg)

Chinolinová žlut' (E 104)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tobolka (16 mg/10 mg)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Potiskový inkoust (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg)

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC/Al blistry v krabičce.

Balení obsahuje 14, 28, 30 nebo 56 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG
Lyoner Strasse 15
60528 Frankfurt am Main
Německo
Tel: + 49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bilamcar 8 mg/5 mg: 58/388/17-C
Bilamcar 8 mg/10 mg: 58/389/17-C
Bilamcar 16 mg/5 mg: 58/390/17-C
Bilamcar 16 mg/10 mg: 58/391/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 23. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2026