ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bilamcar 8 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Bilamcar 8 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά
Bilamcar 16 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Bilamcar 16 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bilamcar 8 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 8 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 5 mg αμλοδιπίνη, τα οποία ισοδυναμούν με 6,935 mg βεσυλική αμλοδιπίνη.

Bilamcar 8 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 8 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 10 mg αμλοδιπίνη, τα οποία ισοδυναμούν με 13,87 mg βεσυλική αμλοδιπίνη.

Bilamcar 16 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 16 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 5 mg αμλοδιπίνη, τα οποία ισοδυναμούν με 6,935 mg βεσυλική αμλοδιπίνη.

Bilamcar 16 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 16 mg καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και 10 mg αμλοδιπίνη, τα οποία ισοδυναμούν με 13,87 mg βεσυλική αμλοδιπίνη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση
Bilamcar 8 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 101,95 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Bilamcar 8 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 211,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Bilamcar 16 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 203,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Bilamcar 16 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά
Κάθε καψάκιο, σκληρό περιέχει 203,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Bilamcar 8 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά:
καψάκια σκληρής ζελατίνης, αρ. μεγέθους 3, με ένα λευκό αδιαφανές σώμα και σκούρο κίτρινο πώμα, γεμάτο με λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Bilamcar 8 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά:
καψάκια σκληρής ζελατίνης, αρ. μεγέθους 1, με ένα λευκό αδιαφανές σώμα με μαύρο αποτύπωμα CAN 8 και κίτρινο καπάκι με μαύρο αποτύπωμα AML 10, γεμάτο με λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Bilamcar 16 mg/5 mg, καψάκια, σκληρά:
καψάκια σκληρής ζελατίνης, αρ. μεγέθους 1, με λευκό αδιαφανές σώμα με μαύρο αποτύπωμα CAN 16 και απαλό κίτρινο καπάκι με μαύρο αποτύπωμα AML 5, γεμάτο με λευκούς έως υπόλευκους κόκκους.

Bilamcar 16 mg/10 mg, καψάκια, σκληρά:
καψάκια σκληρής ζελατίνης, αρ. μεγέθους 1, με ένα λευκό αδιαφανές σώμα και ένα λευκό αδιαφανές κάλυμμα, γεμάτο με λευκά έως λευκά κόκκους.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bilamcar ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται ήδη επαρκώς με ταυτόχρονη χορήγηση καντεσαρτάνης και αμλοδιπίνης στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Η συνιστώμενη δόση του Bilamcar είναι ένα καψάκιο ανά ημέρα.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν είναι κατάλληλος για θεραπεία έναρξης.
Η προσαρμογή της δόσης, εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να γίνεται με τα επιμέρους συστατικά
Πριν από τη μετάβαση σε Bilamcar, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις των μεμονωμένων συστατικών που λαμβάνονται ταυτόχρονα.
Η δόση του Bilamcar πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των επιμέρους συστατικών του συνδυασμού τη στιγμή της αλλαγής.

Ειδικοί πληθυσμοί (ηλικίας άνω των 65 ετών)
Ηλικιωμένοι
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης. Διατίθενται λίγες πληροφορίες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Είναι περιορισμένη η εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία (Clcr <15 mL/λεπτό) ή αιμοκάθαρση. Συνιστάται προσοχή. Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας,

επομένως, συνιστάται η φυσιολογική δόση. Η αμλοδιπίνη και το candesartan cilexetil δεν απομακρύνονται με αιμοκάθαρση. Βλ. Επίσης παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το Bilamcar θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Το Bilamcar αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bilamcar σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης
Από του στόματος χρήση.
Το Bilamcar μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται η λήψη του Bilamcar με κάποιο υγρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα διϋδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6),
- Αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και / ή χολόσταση
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας),
- Σοβαρή υπόταση,
- Απόφραξη της οδού εξόδου της ροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού),
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Η ταυτόχρονη χρήση του Bilamcar με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καντεσαρτάνη

Κύηση
Κατά τη διάρκεια της κύησης δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ. Εκτός εάν θεωρείται απαραίτητη η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιϋπερτασικές θεραπείες με θεμελιωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση σε κύηση. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματά αμέσως και, ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)
Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής

ανεπάρκειας). Επομένως, ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης δε συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
Εάν η θεραπεία με διπλό αποκλεισμό θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να χορηγηθεί μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και στο πλαίσιο στενής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.
Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως συμβαίνει και με άλλους παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, μπορεί να αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία σε ευπαθείς ασθενείς υπό θεραπεία με καντεσαρτάνη.

Όταν η καντεσαρτάνη χρησιμοποιείται σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με πολύ σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου ($Cl_{κρεατινίνης}$ < 15 ml/λεπτό). Σε αυτούς τους ασθενείς, η καντεσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά με εκτενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να περιλαμβάνει περιοδικές εκτιμήσεις της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά στα ηλικιωμένα άτομα ηλικίας 75 ετών ή άνω, και στους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της καντεσαρτάνης, συνιστάται η παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου ορού. Οι κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν περιελάμβαναν ασθενείς με κρεατινίνη ορού >265 μmol/L (>3 mg/dL).

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ στην καρδιακή ανεπάρκεια
Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να είναι αυξημένος όταν η καντεσαρτάνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Ο τριπλός συνδυασμός αναστολέα ΜΕΑ, ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών και καντεσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση αυτών των συνδυασμών θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ειδικού και στο πλαίσιο στενής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.
Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Αιμοκάθαρση
Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στον αποκλεισμό του AT_1-υποδοχέα ως αποτέλεσμα του μειωμένου όγκου πλάσματος και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επομένως, η καντεσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά με εκτενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς που λαμβάνουν αιμοκάθαρση.

Στένωση νεφρικής αρτηρίας
Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων των AIIRAs, μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ουρίας αίματος και κρεατινίνης

ορού στους ασθενείς με αμφίπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωσης της αρτηρίας μονήρους νεφρού.

Μεταμόσχευση νεφρού
Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση καντεσαρτάνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Υπόταση
Συμπτωματική υπόταση, ειδικά μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που έχουν όγκο και / ή νατρίου εξαντληθεί, π.χ. έντονη διουρητική θεραπεία, περιορισμό του διαιτητικού αλατιού, διάρροια ή έμετο. Αυτές οι καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση της candesartan. Εάν παρουσιαστεί υπόταση με το [Επινοηθείσα ονομασία], ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί στη θέση του ύπτια και, εάν είναι απαραίτητο, να χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) για έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν η αρτηριακή πίεση έχει σταθεροποιηθεί.

Αναισθησία και χειρουργική επέμβαση
Υπόταση μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ λόγω αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πολύ σπάνια, η υπόταση μπορεί να είναι σοβαρή σε βαθμό που μπορεί να αιτιολογήσει τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
Όπως συμβαίνει και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, συνιστάται ειδική προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται στα αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως, η χρήση της καντεσαρτάνης δεν συνιστάται.

Υπερκαλιαιμία
Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρα στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που συγχορηγούνται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου και / ή σε ασθενείς με παρεντερικά επεισόδια.

Εντερικό αγγειοοίδημα
Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, [συμπεριλαμβανομένου του καντεσαρτάνη] (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του καντεσαρτάνη και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Πριν από την εξέταση της ταυτόχρονης χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, θα πρέπει να αξιολογηθεί ο λόγος του κινδύνου οφέλους. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης,
- Νεφρική δυσλειτουργία,
- Ηλικία (> 70 ετών),
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης ή / και συμπληρώματα καλίου.
- υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο,
- Δίαιτα που προστατεύουν το κάλιο, αναστολείς ACE, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων επιλεκτικών αναστολέων COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Διαταραχές, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική (π.χ., λοιμώδη νοσήματα), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία των άκρων, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Το κάλιο του ορού θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.5).

Γενικός

Στους ασθενείς, των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτάται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το συγκεκριμένο σύστημα έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, υπεραζωταιμία, ολιγουρία ή σπάνια οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως συμβαίνει με τα αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό.

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες μείωσης της αρτηριακής πίεσης, είτε συνταγογραφούνται ως αντιυπερτασικά είτε συνταγογραφούνται για άλλες ενδείξεις.

<u>*Αμλοδιπίνη*</u>

Υπερτασική κρίση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με προσοχή. Στη μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III και IV κατά NYHA), η αναφερθείσα επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ημιζωή της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένη και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες στους ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Οι συστάσεις της δόσης δεν έχουν θεμελιωθεί. Επομένως, το Bilamcar θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Το Bilamcar αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Στους ηλικιωμένους, η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς σε φυσιολογικές δόσεις. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση.

Δυσανεξία στη λακτόζη
Το Bilamcar περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας λακτάσης Lapp δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συχνές αλληλεπιδράσεις με τον συνδυασμό.
Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης.

Στοιχεία που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με την ταυτόχρονη χρήση

Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα
Η επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης του Bilamcar μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιϋπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης
Βάσει των φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους μπορεί να αναμένεται ότι τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύουν τις υποτασικές επιδράσεις όλων των αντιϋπερτασικών, συμπεριλαμβανομένου του Bilamcar, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί με το οινόπνευμα.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική χρήση)
Μείωση της αντιϋπερτασικής επίδρασης.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την καντεσαρτάνη

Οι ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνουν την υδροχλωροθειαζίδη, τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη, τα από του στόματος αντισυλληπτικά (δηλ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), γλιβενκλαμίδη, νιφεδιπίνη και εναλαπρίλη. Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ηπαρίνη) που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του καλίου. Η παρακολούθηση του καλίου θα πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Παρόμοια επίδραση μπορεί να εμφανιστεί με τους ΑΙΙRA. Η χρήση καντεσαρτάνης με λίθιο δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

ΜΣΑΦ
Όταν οι ΑΙΙRA χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (δηλ. εκλεκτικούς αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί εξασθένιση της αντιϋπερτασικής επίδρασης.
Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, η ταυτόχρονη χρήση ΑΙΙRA και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και της αύξησης στο κάλιο ορού, ειδικά σε ασθενείς με πτωχή προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχορηγούμενης θεραπείας, και κατά διαστήματα στη συνέχεια.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης
Τα δεδομένα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως είναι η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) συγκριτικά με τη χρήση ενός παράγοντα δράσης στο RAAS (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

<u>*Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την αμλοδιπίνη*</u>
Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη:

Αναστολείς του CYP3A4
Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλης, μακρολίδες όπως είναι η ερυθρομυκίνη ή η κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση στην έκθεση της αμλοδιπίνης. Η κλινική μετάφραση αυτής της ποικιλίας στη φαρμακοκινητική μπορεί να είναι περισσότερο έκδηλη στους ηλικιωμένους. Επομένως, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

Η κλαριθρομυκίνη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη με αμλοδιπίνη. Συνίσταται στενή παρακολούθηση των ασθενών όταν η αμλοδιπίνη συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη.

Επαγωγείς CYP3A4
Δεν διατίθενται δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον) μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη συγκέντρωση αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με επαγωγείς του CYP3A4.
Η χορήγηση αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Δαντρολένη (έγχυση)
Στα ζώα, παρατηρείται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατάρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία μετά από τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιας δαντρολένης. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών διαύλου ασβεστίου όπως είναι η αμλοδιπίνη στους ασθενείς με ευαισθησία στην κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Tacrolimus
Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων tacrolimus στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του tacrolimus, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό θεραπεία με tacrolimus απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων του tacrolimus στο αίμα και την προσαρμογή της δόσης του tacrolimus, όταν κριθεί κατάλληλο.

Κυκλοσπορίνη
Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς, εξαιρουμένων των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου έχουν παρατηρηθεί ποικίλες αυξήσεις της κατώτατης συγκέντρωσης της κυκλοσπορίνης (μέσος όρος 0%-40%). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη, και θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μειώσεις της δόσης της κυκλοσπορίνης ανάλογα με την περίπτωση.

Σιμβαστατίνη
Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε 77% αύξηση στην έκθεση της σιμβαστατίνης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Περιορίστε τη δόση της σιμβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη στα 20 mg ημερησίως.
Στις κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Καντεσαρτάνη/ Αμλοδιπίνη
Το Bilamcar δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης καθώς δεν διατίθενται δεδομένα και το προφίλ ασφάλειας δεν έχει θεμελιωθεί για την αμλοδιπίνη και την καντεσαρτάνη. Η χρήση στην πρώιμη εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική λύση και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο. Το Bilamcar αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης λόγω του περιεχομένου σε καντεσαρτάνη.

Καντεσαρτάνη
Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
Η έκθεση σε θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο,

καθυστέρηση στην οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).
Σε περίπτωση έκθεσης σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.
Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).
Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από την έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν ήταν καταληκτικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση στον κίνδυνο. Παρόλο που δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τη θεραπεία με AIIRAs, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και γι' αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν θεωρείται απαραίτητη η συνέχιση της θεραπείας με AIIRA, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιϋπερτασικές θεραπείες με θεμελιωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση σε κύηση. Κατά τη διαπίστωση κύησης, η θεραπεία με AIIRAs θα πρέπει να σταματά αμέσως και, εάν είναι κατάλληλο, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.
Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν λάβει AIIRAs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη
Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην κύηση των ανθρώπων δεν έχει τεκμηριωθεί.
Σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός
Καντεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη
Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της αμλοδιπίνης και της καντεσαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Επομένως, το Bilamcar δεν συνιστάται και οι εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα θεμελιωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού προτιμώνται, ειδικά κατά το διάστημα της γαλουχίας νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

Αμλοδιπίνη
Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η αναλογία της μητρικής δόσης που έλαβε το βρέφος έχει εκτιμηθεί με μια περιοχή μεταξύ τεταρτημορίων 3 - 7%, με το μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί / θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί / θα διακοπεί η θεραπεία με αμλοδιπίνη θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη στη μητέρα.

Γονιμότητα
Καντεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη
Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα με την καντεσαρτάνη/αμλοδιπίνη.

Καντεσαρτάνη
Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η candesartan cilexetil δεν είχε δυσμενή επίδραση στη γονιμότητα σε αρουραίους (βλ. Παράγραφο 5.3)

Αμλοδιπίνη
Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με αποκλειστές διαύλων του ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή όσον αφορά την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της candesartan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με candesartan μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.
Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που παίρνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, πονοκέφαλο, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να μειωθεί. Προσοχή συνιστάται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας
Συνδυασμός σταθερής δόσης
Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες. Στη συνέχεια περιγράφονται οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που παρατηρούνται για συγκεκριμένες δραστικές ουσίες.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως με καθένα από τα μεμονωμένα συστατικά (καντεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Bilamcar, ακόμα και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ή κατά την περίοδο μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος.

Καντεσαρτάνη:
Θεραπεία της υπέρτασης
Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων έδειξε μηδενική συσχέτιση με τη δόση ή την ηλικία. Οι αποσύρσεις από τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιες με το candesartan cilexetil (3,1%) και το εικονικό φάρμακο (3,2%).
Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών υπερτασικών ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με το candesartan cilexetil ορίστηκαν βάσει της επίπτωσης των ανεπιθύμητων συμβάντων με το candesartan cilexetil τουλάχιστον 1% υψηλότερα από την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο. Βάσει αυτού του ορισμού, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη/ίλιγγος, η κεφαλαλγία και η αναπνευστική λοίμωξη.

Αμλοδιπίνη
Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν οίδημα (πολύ συχνές) υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα αστραγάλου και κόπωση.

Πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες στην παράγραφο 4.8 ορίζονται ως εξής:
- πολύ συχνές (≥1/10),
- συχνές (≥1/100 έως <1/10),
- όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100),
- σπάνιες (≥1/10.000 έως < 1/1.000),
- πολύ σπάνιες (<1/10.000).
- μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Καντεσαρτάνη

Ο παρακάτω Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Πίνακας 1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Αναπνευστική λοίμωξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Ναυτία, Εντερικό αγγειοοίδημα
	μη γνωστές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας στους ευπαθείς ασθενείς

Εργαστηριακά ευρήματα

Όπως και με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, έχουν παρατηρηθεί μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη. Συνήθως δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση των εργαστηριακών μεταβλητών για τους ασθενείς που λαμβάνουν καντεσαρτάνη. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου ορού και της κρεατινίνης.

Αμλοδιπίνη

Σε κάθε κατηγορία συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες**
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
	Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αϋπνία, ζάλη, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
	Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
	Μη γνωστές	Εξωπυραμιδική διαταραχή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Αρρυθμία, (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)
	Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εξάψεις
	Όχι συχνές	Υπόταση
	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Βήχας, ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Άλγος κοιλιακής χώρας, ναυτία, δυσπεψία, μεταβληθείσες εντερικές συνήθειες (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)

	Όχι συχνές	Έμετος, ξηροστομία
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, αποχρωματισμός του δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, ερύθημα, εξάνθημα, κνίδωση
	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα, πολύμορφο, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens- Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οίδημα αστραγάλων
	Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, , μυϊκές κράμπες οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα
	Συχνές	Κόπωση, εξασθένιση
	Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, πόνος, κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αύξηση βάρους, μείωση βάρους

*κυρίως συνεπή με χολόσταση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: / 30 21 32040380/337
Φαξ: / 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με τον σταθερό συνδυασμό δόσεων καντεσαρτάνη/ αμλοδιπίνη σε ανθρώπους. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σημαντική υπερδοσολογία αμλοδιπίνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και πιθανώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση.
Σπάνια έχει αναφερθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εκδηλωθεί με καθυστερημένη έναρξη (24-48 ώρες μετά την κατάποση) και απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη ως συνέπεια της υπερδοσολογίας αμλοδιπίνης. Έγκαιρα μέτρα ανάνηψης (συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης με υγρά) για τη διατήρηση της αιμάτωσης και της καρδιακής παροχής μπορεί να λειτουργήσουν ως παράγοντες επίσπευσης.
Βάσει των φαρμακολογικών θεμάτων, η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας της καντεσαρτάνης είναι πιθανό να είναι η συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικού υπερδοσολογίας (έως και 672 mg candesartan cilexetil) η ανάρρωση του ασθενούς δεν συμβαίνει χωρίς επακόλουθα.

Θεραπεία
Σε περίπτωση που εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να θεμελιωθεί συμπτωματική θεραπεία και να παρατηρηθούν τα ζωτικά σημεία. Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα πόδια σηκωμένα. Εάν αυτό δεν είναι αρκετό, ο όγκος του πλάσματος θα πρέπει να αυξηθεί με έγχυση, παραδείγματος χάριν, ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Ενδέχεται να χορηγηθούν συμπαθομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα εάν τα προαναφερθέντα μέτρα δεν επαρκούν.
Η καντεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται στην υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη χρήζει ενεργού καρδιαγγειακής υποστήριξης συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων, και της προσοχής στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και της αποβολής ούρων.
Ένα αγγειοσυσπαστικό φάρμακο θα ήταν χρήσιμο για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι η χρήση του δεν αντενδείκνυται. Το ενδοφλέβιο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να ωφελήσει στην αντιστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.
Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει δειχθεί ότι ελαττώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.
Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ και αποκλειστές διαύλων του ασβεστίου. Κωδικός ATC: C09DB07.

Το Bilamcar συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του

υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ, το Καντεσαρτάνη και ένα διϋδροπυριδινικό αποκλειστή διαύλων του ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.
Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών ασκεί πρόσθετη αντιϋπερτασική επίδραση, μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με έκαστο των συστατικών ξεχωριστά.

Καντεσαρτάνη

Μηχανισμός δράσης

Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και διαδραματίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, στην καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές. Διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεση της υπερτροφίας και της βλάβης των τελικών οργάνων. Οι μείζονες παθοφυσιολογικές επιδράσεις της αγγειοτασίνης ΙΙ, όπως είναι η αγγειοσύσπαση, η διέγερση αλδοστερόνης, η ρύθμιση της ομοιόστασης άλατος και ύδατος και η διέγερση της ανάπτυξης των κυττάρων, διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα τύπου 1 (ΑΤ1).
Το candesartan cilexetil είναι ένα προφάρμακο κατάλληλο για από του στόματος χρήση. Μετατρέπεται ταχύτατα στη δραστική ουσία, καντεσαρτάνη, μέσω εστερικής υδρόλυσης κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από τη γαστρεντερική οδό. Η καντεσαρτάνη είναι ένας AIIRA, ο οποίος είναι εκλεκτικός για τους υποδοχείς ΑΤ1, με στενή δέσμευση σε και βραδεία αποσυσχέτιση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση αγωνιστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καντεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ και αποσυνθέτει τη βραδυκινίνη. Δεν υπάρχει επίδραση στο ΜΕΑ και δεν παρατηρείται ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας Ρ. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σύγκρισης της καντεσαρτάνης με αναστολείς ΜΕΑ, η επίπτωση του βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που λαμβάνουν candesartan cilexetil. Η καντεσαρτάνη δεν δεσμεύεται ή μπλοκάρει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι είναι σημαντικοί στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΤ1) οδηγεί σε σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις στα επίπεδα ρενίνης πλάσματος, στα επίπεδα αγγειοτασίνης Ι και αγγειοτασίνης ΙΙ, και σε μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπέρταση

Στην υπέρταση, η καντεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση στην αρτηριακή πίεση. Η αντιυπερτασική δράση οφείλεται σε μειωμένη συστηματική περιφερική αντίσταση, χωρίς αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σοβαρής ή υπερβολικής υπότασης μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης ή αντανακλαστικής επίδρασης μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης candesartan cilexetil, η έναρξη της αντιϋπερτασικής δράσης συνήθως σημειώνεται σε διάστημα 2 ωρών. Με τη συνεχή θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση στην αρτηριακή πίεση με οποιαδήποτε δόση γενικά επιτυγχάνεται σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση, η μέση επιπλέον επίδραση της αύξησης της δόσης από τα 16 mg στα 32 mg άπαξ ημερησίως ήταν μικρή. Λαμβάνοντας υπόψη την ατομική ποικιλομορφία, μπορεί να αναμένεται μεγαλύτερη από τη μέση επίδραση σε ορισμένους ασθενείς. Το candesartan cilexetil άπαξ ημερησίως παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης σε διάστημα 24 ωρών, με μικρή διαφορά ανάμεσα στις μέγιστες και κατώτατες επιδράσεις κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος.

Η αντιυπερτασική επίδραση και ανεκτικότητα της καντεσαρτάνης και της λοσαρτάνης συγκρίθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες σε συνολικά 1.268 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Η κατώτατη μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) ήταν 13,1/10,5 mmHg με το candesartan cilexetil 32 mg άπαξ ημερησίως και 10,0/8,7 mmHg με την καλιούχο λοσαρτάνη 100 mg άπαξ ημερησίως (διαφορά ση μείωση της αρτηριακής πίεσης 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Όταν το candesartan cilexetil χρησιμοποιείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση στην αρτηριακή πίεση είναι επιπρόσθετη. Αυξημένη αντιϋπερτασική επίδραση παρατηρείται επίσης όταν το candesartan cilexetil συνδυάζεται με αμλοδιπίνη ή φελοδιπίνη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχουν λιγότερο έκδηλη αντιϋπερτασική δράση στους μαύρους ασθενείς (συνήθως πληθυσμός με χαμηλά επίπεδα ρενίνης) σε σχέση με τους μη μαύρους ασθενείς. Αυτό ισχύει επίσης για την καντεσαρτάνη. Σε μία ανοιχτή κλινική μελέτη εμπειρίας σε 5.156 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καντεσαρτάνη ήταν σημαντικά μικρότερη στους μαύρους σε σχέση με τους μη μαύρους ασθενείς (14,4/10,3 mmHg έναντι 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Η καντεσαρτάνη αυξάνει τη ροή αίματος από τους νεφρούς και είτε έχει μηδενική επίδραση είτε αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης ενώ η νεφρική αγγειακή αντίσταση και το κλάσμα διήθησης μειώνονται. Σε μία τρίμηνη κλινική μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία, η αντιϋπερτασική θεραπεία με candesartan cilexetil μείωσε την έκκριση αλβουμίνης από τα ούρα (λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης, μέσος όρος 30%, 95% ΔΕ 15-42%). Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της καντεσαρτάνης στην εξέλιξη σε διαβητική νεφροπάθεια.

Οι επιδράσεις των 8-16 mg candesartan cilexetil (μέση δόση 12 mg), άπαξ ημερησίως), στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 4.937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70-89 ετών, 21% είχε ηλικία 80 ετών ή άνω) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, ακολουθούμενη από μέση διάρκεια 3,7 ετών (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν candesartan cilexetil ή εικονικό φάρμακο με προσθήκη άλλης αντιϋπερτασικής θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης, και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο καταληκτικό σημείο, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (καρδιαγγειακή θνητότητα, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 συμβάντα ανά 1.000 έτη ασθενών στην ομάδα της καντεσαρτάνης έναντι 30,0 συμβάντων ανά 1.000 έτη ασθενών στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89, 95% ΔΕ, 0,75 έως 1,06, p=0,19).

Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)
Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού αναστολέα ΜΕΑ με αποκλειστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ.
Η μελέτη ONTARGET ήταν μία μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με στοιχεία βλάβης τελικού οργάνου. Η μελέτη VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει μη σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή καρδιαγγειακές εκβάσεις και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ.
Επομένως, οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει ο όφελος της προσθήκης αλισκιρένης στην τυπική θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης ΙΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό ήταν αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρονταν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αμλοδιπίνη

Μηχανισμός δράσης

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διϋδροπυριδίνης (βραδύς αποκλεισμός διαύλων ή ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και τον αγγειακό λείο μυ.

Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην άμεση χαλαρωτική επίδραση στους λείους αγγειακούς μύες. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει τη στηθάγχη δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο με τους ακόλουθους δύο τρόπους:
1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια και έτσι, μειώνει τη συνολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο), η οποία επιβαρύνει τη λειτουργία της καρδιάς. Από τη στιγμή που η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, αυτή η αποφόρτιση της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.
2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς περιλαμβάνει τη διαστολή των κύριων στεφανιαίων αρτηριών και στεφανιαίων αρτηριδίων, τόσο στις φυσιολογικές όσο και στις ισχαιμικές περιοχές. Η διαστολή αυτή αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο στους ασθενείς με σπασμό στεφανιαίας αρτηρίας (στηθάγχη Prinzmetal ή παραλλαγή στηθάγχης).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στους ασθενείς με υπέρταση, η άπαξ ημερησίως δόση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο σε καθιστή όσο και σε όρθια θέση για όλο το διάστημα των 24 ωρών. Λόγω της βραδείας έναρξης δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Στους ασθενείς με στηθάγχη, η άπαξ ημερησίως χορήγηση αμλοδιπίνης αυξάνει το συνολικό χρόνο άσκησης, το χρόνο μέχρι την έναρξη της στηθάγχης, και το χρόνο έως την κατάσπαση του τμήματος ST κατά 1 mm, και μειώνει τόσο τη συχνότητα των επεισοδίων στηθάγχης όσο και την κατανάλωση δισκίων τρινιτρικής γλυκερίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει σχετιστεί με τυχόν ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις ή μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Candesartan cilexetil

Απορρόφηση και κατανομή
Μετά από την από του στόματος χορήγηση, το candesartan cilexetil μετατρέπεται στη δραστική ουσία καντεσαρτάνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης είναι περίπου 40% μετά από το από του στόματος διάλυμα candesartan cilexetil. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος καψακίου συγκριτικά με το ίδιο από του στόματος λαμβανόμενο διάλυμα είναι περίπου 34% με πολύ μικρή ποικιλομορφία. Επομένως, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του καψακίου είναι 14%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά από την πρόσληψη του καψακίου. Οι συγκεντρώσεις της καντεσαρτάνης στον ορό αυξάνονται γραμμικά με την αύξηση των δόσεων στο εύρος της θεραπευτικής δόσης. Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές στη φαρμακοκινητική της καντεσαρτάνης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου (AUC) στον ορό της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.
Η καντεσαρτάνη έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (μεγαλύτερο από 99%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της καντεσαρτάνης είναι 0,1 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή
Η καντεσαρτάνη απομακρύνεται κυρίως αμετάβλητη μέσω των ούρων και της χολής και μόνο σε ελάχιστο βαθμό από τον ηπατικό μεταβολισμό (CYP2C9). Οι διαθέσιμες μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν μηδενική επίδραση στα CYP2C9 και CYP3A4. Βάσει *in vitro* δεδομένων, δεν θα αναμένονταν να εμφανιστεί αλληλεπίδραση *in vivo* με φάρμακα, των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της καντεσαρτάνης είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση μετά από πολλαπλές δόσεις.
Η ολική κάθαρση της καντεσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με νεφρική κάθαρση περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απομάκρυνση της καντεσαρτάνης γίνεται με σπειραματική διήθηση και ενεργό σωληναριακή έκκριση. Μετά από λήψη από του στόματος δόσης 14C-σημασμένης candesartan cilexetil, περίπου το 26% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως καντεσαρτάνη και το 7% απεκκρίνεται ως ανενεργός μεταβολίτης ενώ το 56% περίπου της δόσης ανακτάται στα ούρα ως καντεσαρτάνη και το 10% ως ανενεργός μεταβολίτης.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί
Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)
Στους ηλικιωμένους (ηλικίας άνω των 65 ετών), η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης είναι αυξημένα κατά περίπου 50% και 80% αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα νεαρής ηλικίας. Ωστόσο, η ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι παρόμοια μετά από συγκεκριμένη δόση καντεσαρτάνης σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας κατά περίπου 50% και 70%, αντίστοιχα, αλλά η $t_{½}$ δεν μεταβλήθηκε, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι αντίστοιχες μεταβολές στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περίπου 50% και 110%, αντίστοιχα. Η τελική $t_{½}$ της καντεσαρτάνης ήταν περίπου διπλάσια στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC της καντεσαρτάνης στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία
Σε δύο μελέτες, οι οποίες αφορούσαν και οι δύο ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε αύξηση στη μέση AUC της καντεσαρτάνης κατά περίπου 20% στη μία μελέτη και 80% στην άλλη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση, κατανομή:
Μετά από την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα μεταξύ 6-12 ωρών μετά από τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει εκτιμηθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός/αποβολή
Η τελική ημίσεια ζωή απομάκρυνσης στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και συμφωνεί με την άπαξ ημερησίως δοσολόγηση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες με το 10% της γονικής ουσίας και το 60% των μεταβολιτών να απεκκρίνονται στα ούρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς
Ηπατική δυσλειτουργία
Διατίθενται πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα αναφορικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση αμλοδιπίνης με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ημίσεια ζωή και αύξηση στην AUC κατά περίπου 40-60%.

Νεφρική δυσλειτουργία
Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Η αμλοδιπίνη δεν είναι διηθητική.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)
Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος στα ηλικιωμένα και τα νεότερα άτομα. Η κάθαρση αμλοδιπίνης τείνει να είναι μειωμένη με αποτέλεσμα αυξήσεις στην AUC και ημίσεια ζωή απομάκρυνσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις στην AUC και στην ημίσεια ζωή απομάκρυνσης στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης αναφέρονται στη συνέχεια.

Καντεσαρτάνη
Αναπαραγωγική τοξικότητα
Δεν υπήρξαν στοιχεία μη φυσιολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας οργάνου-στόχου σε κλινικά σχετικές δόσεις. Στις προκλινικές μελέτες ασφάλειας, η καντεσαρτάνη έχει επιδράσεις στους νεφρούς και στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε υψηλές δόσεις στους επίμυες, τους αρουραίους, τους σκύλους και τους πιθήκους. Η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Η καντεσαρτάνη προκάλεσε επιδράσεις στους νεφρούς (όπως είναι η διάμεση νεφρίτιδα, η σωληναριακή διάταση, τα βασεόφιλα σωληνάρια, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα), οι οποίες θα μπορούσαν να οφείλονταν στην υποτασική δράση που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Επιπρόσθετα, η καντεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Οι μεταβολές αυτές θεωρείται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης. Για τις θεραπευτικές δόσεις της καντεσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να σχετίζεται με οποιοδήποτε τρόπο.

Στην όψιμη κύηση έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.6).

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση
Τα δεδομένα από in vitro και in vivo εξέταση μεταλλαξιογένεσης υποδεικνύουν ότι η καντεσαρτάνη δεν θα ασκήσει μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Δεν υπήρξαν στοιχεία καρκινογένεσης.

Αμλοδιπίνη
Αναπαραγωγική τοξικολογία
Οι αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους και επίμυες έχουν δείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους βάσει των mg/kg.

Διαταραχή της γονιμότητας
Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έχουν λάβει θεραπεία με αμλοδιπίνη (άνδρες για 64 ημέρες και γυναίκες 14 ημέρες πριν από το ζευγάρωμα) σε δόσεις έως και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10mg για τους ανθρώπους βάσει mg/m2). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους, στην οποία οι άρρενες αρουραίοι έλαβαν θεραπεία με βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση
Οι αρουραίοι και οι επίμυες που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο έτη, σε συγκεντρώσεις που υπολογίστηκε ότι παρέχουν ημερήσια δοσολογικά επίπεδα 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν εμφάνισαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους επίμυες, η οποία ήταν παρόμοια με, και για τους αρουραίους, η οποία ήταν διπλάσια* της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 m βάσει mg/m^2) προσέγγιζε τη μέγιστη ανεκτή δόση για τους επίμυες, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο επιδράσεις είτε σε επίπεδο γονιδίου είτε σε επίπεδο χρωμοσώματος.
*Βάσει σωματικού βάρους ασθενούς 50 kg

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:
Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο αραβοσίτου
Καρμελλόζη ασβεστιούχος
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη/ τύπος: EXF, 250-800, καψάκια
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη/ τύπος: LF 65-175 καψάκια
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου (8/5) mg, (8/10) mg:
Κίτρινο κινολίνης (Ε 104)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε172)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Ζελατίνη

Κέλυφος καψακίου (16/5) mg:
Κίτρινο κινολίνης (Ε 104)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Ζελατίνη

Κέλυφος καψακίου (16/10) mg:
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Ζελατίνη

Εκτύπωση μελάνι εκτύπωσης (8/10) mg, (16/5) mg:
Κόμμεα λάκκας (Ε904)
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (Ε172)
Προπυλενογλυκόλη
Δυνατό διάλυμα αμμωνίας
Υδροξείδιο καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται κάτω των 30°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν συσκευάζεται σε συσκευασία κυψελίδων (blister) με φύλλο PA/Aluminium/PVC//Aluminium σε χάρτινη συσκευασία.
Οι συσκευασίες περιέχουν 14, 28, 30 ή 56 σκληρά καψάκια.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλος χειρισμός>

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bilamcar 8 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: 317410103, 317410101, 317410102, 317410104
Bilamcar 16 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: 317410203, 317410201, 317410202, 317410204
Bilamcar 8 mg/10 mg καψάκιο σκληρό: 317410303, 317410301, 317410302, 317410304
Bilamcar 16 mg/10 mg καψάκιο σκληρό: 317410403, 317410401, 317410402, 317410404

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαρτίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Νοεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Σεπτέμβριος 2026