REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREACOMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

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

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

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

Excipient cu efect cunoscut
Tilamcar 8 mg/5 mg capsule
Fiecare capsulă conţine lactoză monohidrat 101,95 mg.

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

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

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

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

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

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţiiterapeutice

Tilamcar este indicat ca tratament de substituţie la pacienţii adulţi cu hipertensiune arterială esenţială a căror tensiune arterială este deja controlată adecvat cu amlodipină şi candesartan administrate concomitent în aceleaşi doze, sub formă de medicamente individuale.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Doza recomandată de Tilamcar este 1 capsulă pe zi.

Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia de inițiere. Ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie făcută cu componentele individuale.
Înainte de trecerea la Tilamcar pacienții trebuie controlați cu doze stabile de componente individuale administrate concomitent.
Doza de Tilamcar trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării cu alt tratament.

Grupe speciale de pacienți
Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Se recomandă prudenţă la cresterea dozei. Informațiile limitate sunt disponibile pentru utilizarea la pacienții foarte vârstnici.

Insuficienţă renală
Nu este necesară modificarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată. Se recomandă prudență din cauza experienței limitate disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu final (Clcr <15 ml/min) sau pe hemodializă. Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, ca urmare, se recomandă dozele uzuale. Amlodipina și candesartan cilexetil nu sunt dializabile.

Vezi de asemenea pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Tilamcar trebuie administrat cu precauție. Tilamcar este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă şi / sau sindrom de colestază (vezi pct 4.3, 4.4 şi 5.2).

Copii şi adolescenți
Siguranţa şi eficacitatea Tilamcar la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.
Tilamcar capsule poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă să luați Tilamcar cu puțin lichid.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active, derivaţi de dihidropiridine sau la oricare din excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6);
- Insuficienţă hepatică severă și tulburări obstructive biliare şi/sau sindrom de colestază;
- Şoc (include şocul cardiogen);
- Hipotensiune arterială severă;
- Obstrucţia căii de ejecţie a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Administrarea concomitentă a Tilamcar cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Candesartan

Sarcina
Antagoniștii receptorilor de angiotensină II nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Dacă tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II continuă să fie considerat esențial, pacienții care planifică sarcina trebuie tratați cu alte tratamente antihipertensive care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii.
Când se confirmă sarcina, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatiediabetică.

Insuficienţă renală
Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcţiei renale pot fi anticipate la pacienţii susceptibili trataţi cu candesartan.

Atunci când se utilizează candesartan la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Există o experienţă limitată la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau în stadiu terminal (Clcr<15 ml/min). La aceşti pacienţi doza de candesartan trebuie crescută cu precauţie, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcţiei renale, în special la pacienţii vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste şi la pacienţii cu afectare a funcţiei renale. În timpul creşterii dozei de candesartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Studiile clinice în insuficienţă cardiacă nu includ pacienţii cu creatinină serică > 265 µmol/l (>3 mg/dl).

Tratamentul concomitent cu un inhibitor al ACE în insuficiența cardiacă
Riscul de reacții adverse, în special hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), pot crește atunci când Tilamcar este utilizat în asociere cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.8). Nu se recomandă nicio combinație triplă a unui inhibitor al ACE, a unui antagonist al receptorului mineralocorticoid și a candesartanului.
Utilizarea acestor combinații trebuie să fie sub supraveghere specializată și să fie supusă unei monitorizări frecvente frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.
Inhibitorii ACE și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hemodializă
În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocarea receptorului AT1, ca urmare a reducerii volumului plasmatic şi a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienţii cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan cilexetil trebuie crescută treptat cu atenţie, cu monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

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

Transplant renal
Nu există experienţă referitoare la administrarea de candesartan la pacienţii la care s-a efectuat recent un transplant renal.

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

Anestezie şi intervenţie chirurgicală
Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei şi a intervenţiei chirurgicale la pacienţii trataţi cu antagonişti ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă astfel încât poate impune utilizarea de lichide intravenoase şi/sau medicamente vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică şi stenoză de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)
Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenţie deosebită la pacienţii cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cu cardiomiopatiehipertroficăobstructivă.

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

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

Angioedem intestinal
Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, [inclusiv candesartan] (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de candesartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

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

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

Atenţionări generale
La pacienţii al căror tonus vascular şi funcţie renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau

boală renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influenţează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct 4.8). Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate duce la un infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.
Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potenţat de alte medicamente cu proprietăţi de reducere a tensiunii arteriale, fie că sunt prescrise ca antihipertensive ori pentru alte indicaţii terapeutice.

Amlodipină
Timpul crizei hipertensive
Siguranţa şi eficacitatea utilizării amlodipinei în timpul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă
Pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie trataţi cu precauţie. Un studiu de lungă durată, placebo-controlat, care a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă (clasele NYHA III şi IV) a arătat o incidenţă crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienţilor trataţi cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.
Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deoarece pot creşte riscul apariţiei altor evenimente cardiovasculare şi mortalitatea (vezi pct. 5.1).

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

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)
La pacienţii vârstnici, se recomandă precauţie în cazul creşterii dozei (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

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

Intoleranţă la lactoză
Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

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

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

Corticosteroizi (utilizare sistemică)
Reducerea efectului antihipertensiv.

Interacţiuni legate de candesartan
Substanţele active care au fost investigate în studiile clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina şi enalaprilul. Nu au fost identificate interacţiuni semnificative farmacocinetic cu aceste medicamente.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente conţinând potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu si alte substanţe care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului
Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conţinând potasiu, de substituenţi de sare care conţin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu, heparină) poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice de potasiu. În consecinţă, trebuie realizată monitorizarea strictă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

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

AINS
Când se administrează ARAII concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g pe zi) şi AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.
Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII şi AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcţiei renale, incluzând o posibilă insuficienţă renală acută şi o creştere a potasemiei, mai ales la pacienţii cu disfuncţie renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauţie, mai ales la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi corespunzător şi trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiei renale după începerea tratamentului concomitent şi periodic ulterior.

Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse,cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi funcţia renală afectată (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Interacţiuni legate de amlodipină
Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei:

Inhibitori ai CYP3A4
Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azol, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la creşterea semnificativă a expunerii la amlodipină rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificaţia clinică a acestor variaţii ale farmacocineticii poate fi mai pronunţată la vârstnici. Se recomandă monitorizare clinică atentă a pacienţilor şi poate fi necesară ajustarea dozei.

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

*Inductori ai CYP3A4*Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul unei administrări concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și trebuie avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, hypericum perforatum).
Administrarea amlodipinei cu grepfrut sau cu suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la anumiţi pacienţi, ducând la creşterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

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

<u>Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente:</u>
Tacrolimus
Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

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

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

În studiile clinice de interacţiune, amlodipina nu a influenţat proprietăţile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Legat de candesartan/amlodipină
Tilamcar nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece nu sunt disponibile date şi nu a fost stabilit profilul de siguranţă nici pentru amlodipină, nici pentru candesartan. Utilizarea la începutul sarcinii este recomandată numai în cazurile în care nu există o alternativă terapeutică mai sigură şi când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă şi făt.
Tilamcar este contraindicat în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină, din cauza conţinutului de candesartan.

Legat de candesartan
Utilizarea ARAII este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4). Se cunoaşte faptul că expunerea la ARAII în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcţiei renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului.
Utilizarea ARAII nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).
Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o uşoară creştere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare.
Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.
Nou-născuţii şi sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizaţi în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

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

Alăptarea

Legat de candesartan/amlodipină
Nu sunt disponibile informaţii cu privire la administrarea amlodipinei şi candesartanului în timpul alăptării. Prin urmare administrarea Tilamcar nu este recomandată în timpul alăptării, fiind de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranţă mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou nascuţilor sau prematurilor.

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

Fertilitatea

Legat de candesartan/amlodipină

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

Legat de candesartan

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

Legat de amlodipină

La unii pacienţi trataţi cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potenţial al amlodipinei asupra fertilităţii sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la şobolani au fost observate reacţii adverse asupra fertilităţii la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

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

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

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Combinaţia în doză fixă

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

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

Candesartan

Tratamentul hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, reacţiile adverse au fost uşoare şi tranzitorii. Incidenţa globală a reacţiilor adverse nu a evidenţiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) şi în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienţi hipertensivi, reacţiile adverse în cazul administrării de candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidenţe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puţin 1% mai mari decât incidenţa în cazul administrării placebo. Conform acestei definiţii, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeli/vertij, cefalee şi infecţie respiratorie.

Amlodipină

Cel mai frecvent raportate reacţii adverse pe durata tratamentului sunt somnolenţă, ameţeli, cefalee, palpitaţii, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greaţă, edeme maleolare, edem şi oboseală.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvenţele utilizate în tabelele de la pct. 4.8 sunt:
- foarte frecvente (≥1/10)
- frecvente (≥1/100 şi <1/10)
- mai puţin frecvente ((≥1/1000 şi <1/100)
- rare (≥1/10000 şi <1/1000)
- foarte rare (<1/10000)
- cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile).

Candesartan
Tabelul de mai jos prezintă reacţiile adverse din studiile clinice şi experienţa de după punerea pe piaţă.

Tabelul 1

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Infecţierespiratorie
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie şi agranulocitoză
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Ameţeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greaţă, angioedem intestinal
	Cu frecvenţă necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcţie hepatică anormală sau hepatită
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupţie cutanată, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficienţă renală la pacienţii susceptibili

Rezultate de laborator
În general, nu au existat influenţe clinice importante ale administrării de candesartan asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Ca şi pentru alţi inhibitori ai sistemului renină-angiotensină- aldosteron s-au observat mici scăderi ale valorii hemoglobinei. În general, nu este necesară monitorizarea analizelor de laborator de rutină, la pacienţii care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice de potasiu şi creatinină.

Amlodipină
În fiecare grup de frecvenţă, reacţiile adverse din Tabelul 2 sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 2

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacţii alergice
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puţin frecvente	Insomnie, tulburări ale dispoziţiei (inclusiv anxietate), depresie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolenţă, ameţeli, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puţin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezii
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvenţă necunoscută	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Mai puţin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
Tulburări acustice şi vestibulare	Mai puţin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puţin frecvente	Palpitaţii
	Mai puţin frecvente	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Mai puţin frecvente	Hipotensiunearterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Mai puţin frecvente	Dispnee
	Foarte rare	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, greaţă, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (inclusiv diaree şi constipaţie)
	Mai puţin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală

Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creştere a valorilor serice ale enzimelorhepatice*
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Mai puţin frecvente	Alopecie, purpură, modificări ale culorii tegumentelor, hiperhidroză, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibillitate
	Cu frecvenţă necunoscută	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Edeme maleolare
	Mai puţin frecvente	Artralgii, mialgii, crampe musculare, dureri la nivelul spatelui
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Mai puţin frecvente	Tulburări de micţiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Impotenţă, ginecomastie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edeme
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puţin frecvente	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigaţii diagnostice	Mai puţin frecvent	Creştere în greutate, scădere în greutate

*corelate în principal cu colestază.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

Datele disponibile sugerează că supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă şi posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată şi, probabil, prelungită, care a evoluat spre şoc cu final letal.
Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) şi necesită suport ventilator.

Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.
Pe baza considerentelor farmacologice, principalele manifestări posibile ale unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială marcată şi ameţelile. În raportările de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfăşurat fără evenimente.

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

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită suport cardiovascular activ, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiacă și respiratorie, poziția elevată a extremităților și atenția la volumul de lichid circulant și la eliberarea urinei.
Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular şi a tensiunii arteriale, cu condiţia ca utilizarea acestuia să nu fie contraindicată. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică, pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu.
Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. Administrarea de carbune activat la voluntari sănătoşi imediat sau în primele două ore după ingestia de amlodipină 10 mg a fost demonstrată că reduce rata de absorbţie a amlodipinei.
Deoarece amlodipina este puternic legată de proteine, nu este probabil ca dializa să fie benefică.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care actionează asupra sistemului renină-angiotensină, antagonişti ai angiotensinei II şi blocanţi de canale de calciu, codul ATC: C09DB07

Tilamcar este o combinaţie în doză fixă de două medicamente antihipertensive cu mecanisme complementare pentru controlul hipertensiunii la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială: amlodipina aparţine clasei de medicamente agoniste ale canalelor de calciu şi candesartanul aparţine clasei de medicamente antagoniste ale angiotensinei II. Combinaţia în doză fixă a acestor substanţe are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o masură mai mare decât oricare dintre componente administrată singură.

Candesartan cilexetil
Mecanism de acțiune
Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienţei cardiace şi altor afecţiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei şi leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricţia, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei saline şi lichidiene şi stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT1).
Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în substanţa activă, candesartan, prin hidroliza esterului în timpul absorbţiei din tractul

gastro-intestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT1, legându-se puternic şi disociindu-se lent de receptor. Nu prezintă activitate agonistă.

Efecte farmacodinamice
Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II şi degradează bradikinina. Nu există niciun efect asupra ECA şi nicio potenţare a bradikininei sau a substanţei P. În studiile clinice controlate care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidenţa tusei a fost mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă şi nu inhibă alţi receptori hormonali sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT1) în relaţie cu dozele, rezultă din concentraţiile plasmatice crescute de renină, concentraţiile angiotensinei I şi angiotensinei II şi din scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică
Hipertensiunea arterială
În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acţiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenţei sistemice periferice, fără creşterea reflexă a frecvenţei cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială gravă sau exagerată după administrarea primei doze sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În timpul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, în cazul administrării oricărei doze, se obţine, în general, în decurs de patru săptămâni şi se menţine pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adiţional mediu al unei creşteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienţii se aşteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o scădere lentă şi eficientă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferenţe între efectul maxim şi minim obţinut pe durata intervalului dintre administrarea dozelor.

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

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

Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect hipertensiv mai puţin pronunţat la pacienţii aparţinând rasei negre (de obicei, populaţie cu concentraţie plasmatică scăzută de renină) decât la pacienţii aparţinând altor rase. Acest lucru este valabil şi în cazul administrării de candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat la 5156 pacienţi cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienţii aparţinând rasei negre faţă de cei aparţinând altor rase (14,4/10,3 mmHg faţă de 19/12,7 mmHg, $p<0,0001$/$p<0,0001$).

Administrarea de candesartan creşte fluxul sanguin renal şi fie nu influenţează, fie creşte rata de

filtrare glomerulară, în timp ce rezistenţa vasculară renală şi fracţia de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 şi microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, IÎ 95% 15-42%). În prezent nu există date referitoare la efectul administrării de candesartan cilexetil asupra progresului nefropatiei diabetice.

Efectele administrării de candesartan cilexetil la doze de 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidităţii şi mortalităţii cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat efectuat la 4937 de pacienţi vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, monitorizaţi pe o durată medie de 3,7 ani (Studiul capacităţii cognitive şi prognosticului la vârstnici). Pacienţilor li s-au administrat candesartan cilexetil sau placebo împreună cu alte tratamente antihipertensive, utilizate dacă a fost necesar.
Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan cilexetil şi de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic în ceea ce priveşte criteriul final principal de evaluare, adică evenimentele cardio-vasculare majore(mortalitatea cardio-vasculară, accidentele vasculare cerebrale non-letale şi infarctul miocardic non-letal). În grupul tratat cu candesartan cilexetil au existat 26,7 evenimente/1000 pacient-ani, faţă de 30 evenimente/1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% IÎ
0,75-1,06, p=0,19).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)
Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.
ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.
Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

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

placebo.

Amlodipina

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

Mecanismul acţiunii antihipertensive este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.
Mecanismul exact prin care amlodipina îşi exercită efectul antianginos nu este pe deplin cunoscut, însă amlodipina reduce manifestările de etiologie ischemică prin următoarele două acţiuni:
1) Amlodipina dilată arteriolele periferice şi, astfel, scade rezistenţa periferică sistemică (postsarcina) împotriva căreia funcţionează inima. Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, această reducere a travaliului cardiac determină scăderea consumului de energie şi a necesarului de oxigen la nivelul miocardului.
2) Mecanismul de acţiune al amlodipinei implică, probabil, şi dilatarea arterelor coronare principale şi arteriolelor coronare, atât în zonele miocardice indemne, cât şi în cele ischemice. La pacienţii cu spasm arterial coronarian (angină pectorală Prinzmetal sau angină variantă), această vasodilataţie creşte aportul de oxigen la nivelul miocardului.

Efecte farmacodinamice

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

La pacienţii cu angină pectorală, administrarea zilnică unidoză prelungeşte timpul total de efort, întârzie apariţia atacului anginos şi întârzie apariţia subdenivelării segmentului ST cu 1 mm. Amlodipina scade atât frecvenţa atacurilor anginoase, cât şi necesitatea administrării comprimatelor de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacţie adversă metabolică sau cu modificări ale concentraţiilor plasmatice ale lipidelor şi, ca urmare, poate fi utilizată la pacienţi cu astm bronşic, diabet zaharat şi gută.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Candesartan cilexetil

Absorbţie şi distribuţie
După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este transformat în substanţa activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluţii orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a capsulelor comparativ cu aceeaşi soluţie orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variaţii. Biodisponibilitatea absolută estimată a capsulelor este de 14%. Concentraţia plasmatică maximă (Cmax) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea capsulelor . Concentraţiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creşterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferenţe în funcţie de sex în ceea ce priveşte farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentraţiei plasmatice de candesartan în funcţie de timp (ASC) nu este influenţată în mod

semnificativ de consumul de alimente.

Candesartanul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuţie al candesartanului este de 0,1 l/kg.
Biodisponibilitatea candesartanului nu este influenţată ingestia de alimente.

Metabolizare şi eliminare
Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină şi bilă şi doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacţiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 şi CYP3A4. Pe baza datelor obţinute *in vitro*, nu este de aşteptat apariţia unor interacţiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4.
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se acumulează ca urmare a administrării de doze repetate.
Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât şi prin secreţie tubulară activă. După administrarea unei doze orale de candesartan cilexetil marcat 14C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan şi aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăseşte în materiile fecale sub formă de candesartan şi 10% sub formă de metabolit inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)
La pacienţii vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) Cmax şi ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu pacienţii tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale şi apariţia reacţiilor adverse sunt similare după administrarea unei doze de candesartan cilexetil la pacienţii tineri şi vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

Utilizarea în insuficienţa renală
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată Cmax şi ASC pentru candesartan au crescut pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu s-a modificat, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală.
Modificările corespunzătoare la pacienţii cu insuficienţă renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. T½ prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienţii cu insuficienţă renală severă. ASC pentru candesartan, la pacienţii care efectuează şedinţe de hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Utilizarea în insuficienţa hepatică
În două studii, ambele incluzând pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, a existat o creştere a valorii medii a ASC pentru candesartan de aproximativ 20% într-un studiu şi de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experienţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

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

Metabolizare şi eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore şi este în concordanţă cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporţie mare la nivel hepatic, rezultând metaboliţi inactivi, şi se excretă în urină în proporţie de 10% sub formă nemodificată şi de 60% sub formă de metaboliţi.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

Utilizarea în insuficienţa hepatică
Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Pacienţii cu insuficienţă hepatică au clearance-ul amlodipinei redus, fapt care duce la un timp de înjumătăţire plasmatică plasmatică prin eliminare crescut şi o creştere a ASC cu aproximativ 40-60 %.

Utilizarea în insuficienţa renală
Modificările în concentraţiile plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienţei renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)
Timpul necesar pentru realizarea concentraţiei plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienţii tineri şi vârstnici.
Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creştere a ASC şi a timpului de injumătăţire plasmatică prin eliminare la pacienţii vârstnici. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, creşterile ASC şi timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare au fost cele preconizate pentru grupul de vârstă studiat.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

Candesartan
Toxicitate asupra funcției reproductive
Nu s-a evidenţiat toxicitate sistemică anormală sau asupra organului ţintă, ca urmare a administrării dozelor semnificative clinic.
În studiile preclinice de siguranţă, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor şi asupra parametrilor hematiilor, la şoareci, şobolani, câini şi maimuţe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstiţială, dilatare tubulară, tubuli bazofilici; concentraţii plasmatice crescute de uree şi creatinină) au fost provocate de candesartan, fiind considerate efecte secundare ale efectului hipotensiv ce duce la alterarea perfuziei renale. În plus, candesartanul produce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acţiunea farmacologică a candesartanului. Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare ca urmare a administrării dozelor terapeutice de candesartan la om este irelevantă.

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

Carcinogeneză, mutageneză
Datele din testele de mutageneza in vitro sau in vivo, au indicat absenţa activităţii mutagene sau

clastogene pentru candesartan în condiţiile utilizării clinice.
Nu au existat dovezi de carcinogenitate.
Amlodipină
Toxicitate asupra funcției reproductive
Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani şi şoareci au arătat întârziere a datei naşterii, prelungire a travaliului şi scădere a supravieţuirii puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității
Nu au existat efecte asupra fertilităţii la şobolanii trataţi cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile şi femele timp de 14 zile, înainte de împerechere) la doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la oameni, de 10 mg, exprimată în mg/m2). Într-un alt studiu efectuat la şobolani, în cadrul căruia masculii de şobolan au fost trataţi cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, cu o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentraţiei plasmatice a hormonului foliculostimulant şi a testosteronului, precum şi scăderea densităţii spermei şi a numărului de spermatide mature şi celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză
La şobolanii şi şoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentraţii calculate să asigure valori ale dozelor de 0,5, 1,25 şi 2,5 mg/kg şi zi nu s-au evidenţiat dovezi de carcinogenitate. Cea mai mare doză administrată (la şoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la şobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m2) a fost apropriată de doza maximă tolerată pentru şoareci, dar nu şi pentru şobolani.
Studii de mutagenitate nu au relevat reacţii legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.
*Raportat la un pacient cu greutatea de 50 kg.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Listaexcipienţilor

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

Învelișul capsulei (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)
Galben de quinolină (E 104)
Oxidul galben de fier (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatina

Învelișul capsulei (16 mg/5 mg)
Galben de quinolină (E 104)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatina

Învelișul capsulei (16 mg/10 mg)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatina

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

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

15084/2023/01-04: Tilamcar 8 mg/5 mg capsule
15085/2023/01-04: Tilamcar 8 mg/10 mg capsule
15086/2023/01-04: Tilamcar 16 mg/5 mg capsule
15087/2023/01-04: Tilamcar 16 mg/10 mg capsule

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2019
Data reînnoirii autorizației: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026