

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190005 / 06 / 07 / 08
Разрешение №	63061-У, 19-07-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биламкар 8 mg/5 mg твърди капсули  
Биламкар 8 mg/10 mg твърди капсули  
Биламкар 16 mg/5 mg твърди капсули  
Биламкар 16 mg/10 mg твърди капсули

Bilamcar 8 mg/5 mg hard capsules  
Bilamcar 8 mg/10 mg hard capsules  
Bilamcar 16 mg/5 mg hard capsules  
Bilamcar 16 mg/10 mg hard capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Биламкар 8 mg/5 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 6,935 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate).

Биламкар 8 mg/10 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 10 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 13,87 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate).

Биламкар 16 mg/5 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 6,935 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate).

Биламкар 16 mg/10 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 10 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 13,87 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate).

#### Помощно вещество с известно действие

Биламкар 8 mg/5 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 101,95 mg лактоза монохидрат.

Биламкар 8 mg/10 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 211,90 mg лактоза монохидрат.

Биламкар 16 mg/5 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 203,90 mg лактоза монохидрат.

Биламкар 16 mg/10 mg твърди капсули  
Всяка капсула съдържа 203,90 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Биламкар 8 mg/5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули размер 3, с бяло непрозрачно тяло и тъмножълто капаче, напълнени с бели до почти бели гранули.

Биламкар 8 mg/10 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули размер 1, с бяло непрозрачно тяло с отпечатан в черно надпис CAN 8 и жълто капаче с отпечатан в черно надпис AM, напълнени с бели до почти бели гранули.



Биламкар 16 mg/5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули размер 1, с бяло непрозрачно тяло с отпечатан в черно надпис CAN 16 и бледожълто капаче с отпечатан в черно надпис AML 5, напълнени с бели до почти бели гранули.

Биламкар 16 mg/10 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули размер 1, с бяло непрозрачно тяло и бяло непрозрачно капаче, напълнени с бели до почти бели гранули.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Биламкар е показан за лечение на есенциална хипертония като терапия за заместване, при възрастни пациенти, чието кръвно налягане е вече адекватно контролирано с отделните компоненти, прилагани едновременно при същите дози.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза Биламкар е една капсула на ден.

Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за начално лечение. Адаптиране на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва с отделните компоненти.

Преди преминаване на Биламкар, хипертонията при пациентите трябва да е контролирана с установени дози на отделните компоненти, прилагани едновременно. Дозата Биламкар трябва да се базира на дозите на отделните компоненти на комбинацията към момента на преминаване.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст (65 години или повече)*

Не се налага коригиране на началната доза при пациенти в старческа възраст. Изисква се повишено внимание при покачване на дозата. Налични са ограничени данни за употреба при много стари пациенти.

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено бъбречно увреждане се препоръчва мониториране на нивата на калия и креатинина. Препоръчва се повишено внимание поради ограничения опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане, терминална бъбречна недостатъчност ( $Cl_{cr} < 15$  ml/min) или на хемодиализа. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със стадия на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва обичайната дозировка. Амлодипин и кандесартан цилексетил не подлежат на диализа. Вижте също точка 4.4.

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане Биламкар трябва да се прилага с повишено внимание. Биламкар е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Биламкар при деца на възраст под 18 години все още не е установена. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение



Биламкар може да се приема със или без храна. Препоръчително е да се приема с малко количество течност.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежко чернодробно увреждане и/или билиарни обструктивни нарушения и/или холестаза;
- Шок (включително кардиогенен шок);
- Тежка хипотония;
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- Съпътстващото приложение на Биламкар с продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кандесартан

##### *Бременност*

Ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се започват по време на бременност. Ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторен блокер не се счита за абсолютно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да се преустанови и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Ето защо двойната блокада на РААС чрез комбинирано приложение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако лечението с двойно блокиране се счита за абсолютно необходимо, то трябва да се провежда само под наблюдението на специалист, а пациентът да се подложи на често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

##### *Бъбречно увреждане*

Както при други средства, инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, могат да се очакват промени в бъбречната функция при предразположени пациенти, лекувани с кандесартан.

Когато кандесартан се използва при пациенти с хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Има ограничен опит при пациенти с много тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 15 \text{ ml/min}$ ). При тези пациенти кандесартан трябва внимателно да се титрира, при стриктно проследяване на кръвното налягане.



Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодични оценки на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст, на 75 години или повече, и при пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на титрирането на дозата на кандесартан се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калий. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не включват пациенти със серумен креатинин > 265  $\mu\text{mol/l}$  (> 3 mg/dl).

#### *Съответстващо лечение с ACE инхибитор при сърдечна недостатъчност*

Рискът от нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се увеличи, когато Биламкар се използва в комбинация с ACE инхибитор (вж. точка 4.8). Тройната комбинация от ACE инхибитор, алдостеронов антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Приложението на тези комбинации трябва да се извършва под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия,

#### *Хемодиализа*

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към блокирането на AT1-рецепторите в резултат на намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо кандесартан трябва внимателно да се титрира, при стриктно проследяване на кръвното налягане при пациенти на хемодиализа.

#### *Реноваскуларна хипертония*

Има повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек, когато се лекуват с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

#### *Бъбречна трансплантация*

Липсва опит относно приложението на кандесартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

#### *Хипотония*

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се появи при пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, напр. интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на кандесартан. Ако се появи хипотония при приложение на Биламкар, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да се приложи интравенозна инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Лечението може да продължи, след като кръвното налягане се стабилизира.

#### *Анестезия и хирургична интервенция*

По време на анестезия и хирургична интервенция при пациенти, лекувани с ангиотензин II блокери, може да възникне хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко хипотонията може да е тежка, така че да наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

#### *Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)*

Както при други вазодилататори, специално внимание е показано при пациенти, страдащи от хемодинамично значима стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### *Първичен алдостеронизъм*



Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо приложението на кандесартан не се препоръчва.

#### *Хиперкалиемия*

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да предизвика хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да бъде летална при пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с интеркурентни събития.

Преди да се обмисли съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се оцени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се имат предвид, са:

- захарен диабет;
- бъбречна недостатъчност;
- възраст (> 70 години),
- комбинация с един или повече други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки;
- заместители на солта, съдържащи калий;
- калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм;
- интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на бъбречния статус (например инфекциозни заболявания), клетъчен лизис (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, обширна травма).

Серумният калий трябва да се следи внимателно при тези пациенти (вж. точка 4.5)

#### *Общи*

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, е свързано с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или, рядко, с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична болест на сърцето може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт. Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се усили от други лекарствени продукти с понижавачи кръвното налягане свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивно средство или са предписани за други показания.

#### *Амлодипин*

##### *Хипертонична криза*

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонични кризи не е установена.

##### *Сърдечна недостатъчност*

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо. Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност (вж. точка 5.1).



#### *Чернодробно увреждане*

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозирането. Ето защо Биламкар трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. За тежко чернодробно увреждане вижте точка 4.3.

#### *Старческа възраст (65 години или повече)*

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Бъбречна недостатъчност*

Амлодипин може да се прилага при такива пациенти с обичайните дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

#### *Непоносимост към лактоза*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са наблюдавани взаимодействия между двата компонента на тази комбинация с фиксирани дози в клинични проучвания.

Взаимодействията, свързани с кандесартан/амлодипин, които трябва да бъдат взети предвид при съпътстваща употреба

#### Други антихипертензивни лекарствени продукти

Понижаващият кръвното налягане ефект на Биламкар може да се увеличи при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

#### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

Въз основа на техните фармакологични свойства може да се очаква, че следните лекарствени продукти може да потенцират хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително Биламкар, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това ортостатичната хипотония може да се влоши от алкохол.

#### *Кортикостероиди (за системно приложение)*

Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия, свързани с кандесартан

Съединенията, които са изследвани в клинични фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (например хепарин), които могат да повишат нивото на калия*

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повиши нивата на калия. Трябва да се извършва съответно проследяване на нивата на калия (вж. точка 4.4).



### *Литий*

Има съобщения за обратими повишения на серумните концентрации и токсичността на лития по време на съпътстващо приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да възникне и при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ). Не се препоръчва приложението на кандесартан с литий. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

### *НСПВС*

Когато АПРБ се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Както при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРБ и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данните от клинични изпитвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелно приложение на средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Съпътстващото приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин. Клиничната проява на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-изразена при пациентите в старческа възраст. Поради това може да се наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Има повишен риск от хипотония при пациенти, които приемат кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

#### *Индуктори на CYP3A4*

При съпътстващо приложение с известни индуктори на CYP3A4, плазмените концентрации на амлодипин може да варират. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време на, така и след съпътстващо приложение, особено със силни индуктори на CYP3A4 (например рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, водейки до засилени ефекти на понижаване на кръвното налягане.

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложение на дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на





блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечението на злокачествена хипертермия.

Ефект на амлодипин върху други лекарствени продукти:

*Такролимус*

При едновременно приложение с амлодипин има риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и, при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.

*Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани променливи повишения на най-ниската концентрация (средно 0% - 40%) на циклоспорин. Трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, на амлодипин и, при необходимост, дозата циклоспорин да се понижи.

*Симвастатин*

Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. При пациенти на амлодипин трябва да се ограничи дозата на симвастатин до 20 mg дневно.

В клиничните проучвания за взаимодействията амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Във връзка с кандесартан/амлодипин

Биламкар не се препоръчва по време на първия триместър на бременността, тъй като липсват данни и профилът на безопасност не е установен както за амлодипин, така и за кандесартан. Употребата при ранна бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и фетуса. Биламкар е противопоказан през втория и третия триместър на бременността поради съдържанието на кандесартан.

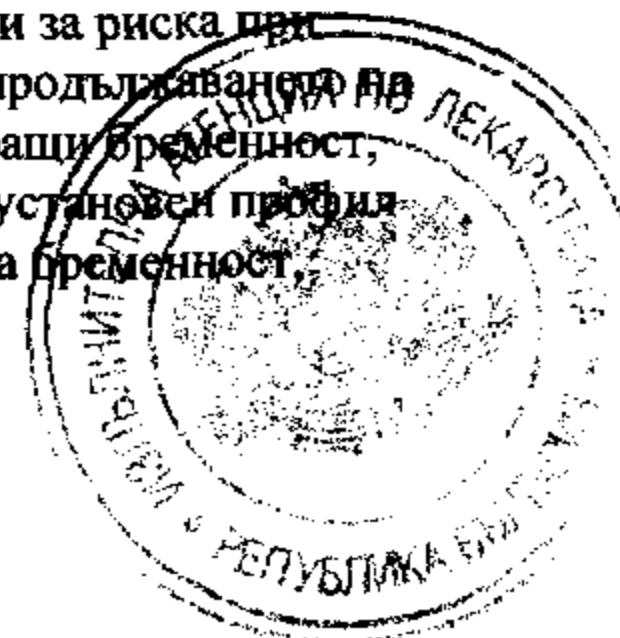
Във връзка с кандесартан

Употребата на АПРБ е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4). Известно е, че експозицията на АПРБ през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако е настъпила експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа на фетуса.

Не се препоръчва употреба на АПРБ през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но не може да се изключи малко увеличение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска при АПРБ, подобни рискове може да съществуват при този клас лекарства. Ако продължаването на терапията с АПРБ не се счита за абсолютно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност,



лечението с АПРБ трябва незабавно да се преустанови и, ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия.

Кърмачета, чиито майки са приемали АПРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Във връзка с амлодипин

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания при животни се наблюдава репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

##### Във връзка с кандесартан/амлодипин

Тъй като липсва информация относно употребата на кандесартан и амлодипин по време на кърмене, Биламкар не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

##### Във връзка с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът от дозата на майката, получен от кърмачето, се оценява в интерквартилен диапазон от 3 - 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата не е известен. Решението дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/прекрати лечението с амлодипин трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с амлодипин за майката.

#### Фертилитет

##### Във връзка с кандесартан/амлодипин

Няма налична информация относно потенциалния ефект на кандесартан и амлодипин върху фертилитета.

##### Във връзка кандесартан

Проучванията при животни не показват неблагоприятни ефекти на кандесартан върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

##### Във връзка с амлодипин

Има съобщения за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва обаче да се има предвид, че по време на лечението с кандесартан може да се появи замаяност или умора.

Амлодипин може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Ако пациентите, които приемат амлодипин, страдат от замайване, главоболие, умора или гадене, способността за реакция може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *Обобщение на профила на безопасност*

##### Комбинация с фиксирани дози

Не са провеждани клинични проучвания. Нежеланите реакции, наблюдавани за отделните активни вещества, са описани по-долу.

Нежеланите реакции, предшестващо съобщавани при един от отделните компоненти (кандесартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и при Биламкар, дори ако не са наблюдавани в клинични изпитвания или по време на постмаркетинговия период.

##### Кандесартан

##### *Лечение на хипертония*

В контролирани клинични проучвания с кандесартан за лечение на хипертония нежеланите реакции са леки и преходни. Общата честота на нежеланите събития не показва връзка с дозата или възрастта. Процентът на участниците, прекратили лечението поради нежелани събития, е подобен при кандесартан (3,1%) и плацебо (3,2%).

В сборен анализ на данните от клинични изпитвания при пациенти с хипертония нежеланите реакции на кандесартан цилексетил са определени въз основа на честота на нежеланите събития при кандесартан цилексетил, с най-малко 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяване/вертиго, главоболие и респираторна инфекция.

##### Амлодипин

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са едем (много чести), сомнолентност, замаяване, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, подуване на глезените и умора (чести).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Категориите по честота, използвани в таблиците в точка 4.8, са:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )
- много редки ( $< 1/10\ 000$ )
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Кандесартан

В таблица 1 по-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Таблица 1

Системо-органен клас по MedDra	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения Неутропения Агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия Хипонатриемия



Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/вертиго Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими Нарушена чернодробна функция Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем Обрив Уртикария Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болка в гърба Артралгия Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти

*Лабораторни находки*

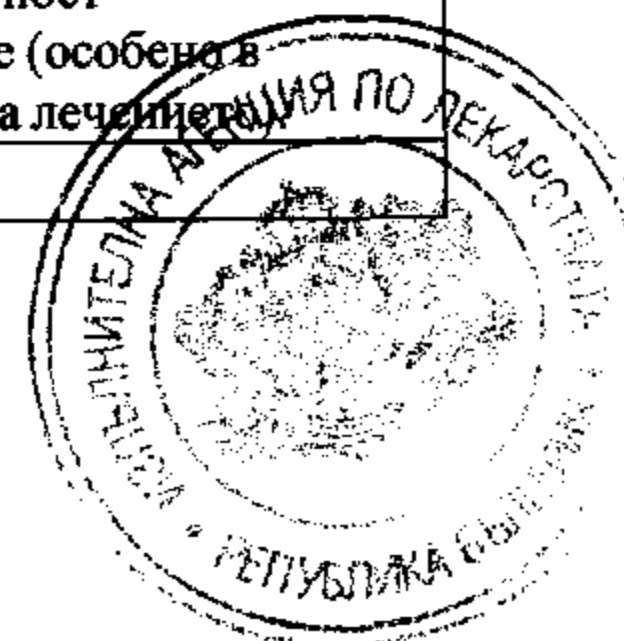
Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, са наблюдавани малки понижения на хемоглобина. При пациенти, приемащи кандесартан, обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калия и креатинина.

Амлодипин

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции в таблица 2 са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2**

Системо-органен клас по MedDra	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Инсомния Промени в настроението (включително тревожност) Депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване Сомнолентност Главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор



		Дисгеузия Синкоп Хипоестезия Парестезия
	Много редки	Хипертония Перфирна невропатия
	С неизвестна честота	Естрапирамидно нарушение
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждане)
	Много редки	Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка Гадене Диспепсия Променен ритъм на дефекация (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане Сухота в устата
	Много редки	Панкреатит Гастрит Гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит Жълтеница Повишени чернодробни ензими *
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia Пупрупа Промяна в цвета на кожата Хиперхидроза Пруритус Обрив Екзантема Уртикария



	Много редки	Ангиедем Еритема мултиформе Уртикария Ексфолиативен дерматит Синдром на Stevens-Johnson Оток на Quincke Фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Подуване на глезените
	Нечести	Артралгия Миалгия Мускулни крампи Болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушение на уринирането Ноктурия Повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Едем
	Чести	Умора Астения
	Нечести	Болка в гърдите Болка Неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на теллото Намаляване на теллото

\*най-вече свързано с холестаза

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми*

Няма опит с предозиране на комбинацията с фиксирани дози кандесартан/амлодипин при хора.

Наличните данни предполагат, че голямо предозиране на амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, водеща включително до предшоково състояние и шок с летален изход.



Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Въз основа на фармакологични съображения, основната проява на предозиране на кандесартан е вероятно появата на симптоматична хипотония и замаяване. В отделни съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) при възрастни, възстановяването на пациентите е протекло без събития.

#### *Лечение*

Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се приложи симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се увеличи чрез инфузия например на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Може да се приложат симпатикомиметични лекарствени продукти, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

Клиничнозначимата хипотония поради предозиране на амлодипин изисква активни поддържащи мерки по отношение на сърдечносъдовата система, включващи често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на долните крайници и внимание по отношение на циркулаторния обем и количеството на отделената урина.

Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие, че няма противопоказания за приложението му.

Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка може да е от полза в някои случаи. При здрави доброволци използването на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да има полза от диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II блокери и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB07.

Биламкар комбинира две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми за контрол на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен блокер, кандесартан цилексетил и дихидропиридинов блокер на калциевите канали, амлодипин. Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен от всеки един от компонентите.

#### Кандесартан цилексетил

#### Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечносъдови заболявания. Той има роля и в патогенезата на хипертрофията и увреждането на таргетните органи. Главните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция



стимулиране на алдостерона, регулиране на хомеостазата по отношение на солите и водата и стимулиране на клетъчния растеж, се осъществяват чрез рецептора тип 1 (AT<sub>1</sub>). Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорално приложение. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията в стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРБ, селективен за AT<sub>1</sub>-рецепторите, със здраво свързване към и бавна дисоциация от рецептора. Няма агонистична активност.

#### Фармакодинамични ефекти

Кандесартан не инхибира АСЕ, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху АСЕ и не потенцира брадикинина или субстанция Р. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибиторите, честотата на кашлица е по-ниска при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва със или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни при сърдечносъдовата регулация. Антагонизмът на ангиотензин II-рецепторите (AT<sub>1</sub>) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II, и намаляване на плазмената концентрация на алдостерона.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Хипертония

При хипертония кандесартан води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното кръвно налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлексно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония след първата доза или ребаунд ефект след преустановяване на лечението.

След приложение на единична доза кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено се проявява в рамките на 2 часа. При продължително лечение, максималният антихипертензивен ефект при всяка от дозите се постига обикновено в рамките на четири седмици и се поддържа по време на дългосрочно лечение. Според метаанализ, средният допълнителен ефект от увеличаването на дозата от 16 mg на 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, който е по-голям от средния. Кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект по време на интервала на прилагане. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан са сравнени в две рандомизирани, двойнослепи проучвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Понижението на най-ниското кръвно налягане (систолично/диастолично) е 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в понижението на кръвното налягане от 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, понижаването на кръвното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект се наблюдава и когато, кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (обикновено популация с нисък ренин), отколкото при пациенти, които не са чернокожи. Такъв е и случаят с кандесартан. В отворено клинично изпитване при 5 156 пациенти с диастолична хипертония, понижаването на кръвното налягане по време на лечението с кандесартан е значително по-малко при чернокожите, отколкото при другите пациенти (14,4/10,3 mmHg спрямо 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).





Кандесартан увеличава бъбречния кръвоток като не повлиява или увеличава скоростта на гломерулната филтрация, докато бъбречното съдово съпротивление и фракцията на филтрация са намалени. В тримесечно клинично проучване при хипертонични пациенти със захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%). Понастоящем няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност са оценени в рандомизирано клинично изпитване при 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години, 21% на 80 или повече години) с лека до умерена хипертония, проследена за средно 3,7 години (Проучване за когнитивна функция и прогноза в старческа възраст, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите получават кандесартан цилексетил или плацебо с друго антихипертензивно лечение, добавено при необходимост. Кръвното налягане намалява от 166/90 на 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка - големи сърдечносъдови събития (сърдечносъдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален миокарден инфаркт). Регистрирани са 26,7 събития на 1 000 пациентогодини в групата на кандесартан спрямо 30,0 събития на 1 000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

Две големи рандомизирани, контролирани изпитвания - ONTARGET (Продължаващо проучване с глобална крайна точка, с телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) и VA NEPHRON-D (Невропатия при диабет на Департамента по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)), изследват използването на комбинацията от ACE инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

Проучването ONTARGET е проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчно-съдово заболяване, или захарен диабет тип 2, придружен от данни за увреждане на тагретните органи. Проучването VA NEPHRON-D е проведено при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху изхода на бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и смъртността, а, в сравнение с монотерапията, се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония. Тези резултати са също от значение за другите ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери, предвид сходните им фармакодинамични свойства.

Следователно ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Изпитване на алискирен при диабет тип 2, с крайни точки сърдечносъдово и бъбречно заболяване (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)) е предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия, включваща ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер, при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е преустановено преждевременно поради повишен риск от нежелани изходи. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а нежеланите събития и сериозни нежелани събития, представляващи интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция), се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Амлодипин

#### Механизъм на действие



Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и потиска трансмембрания инфлукс на калциевы йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин понижава общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това разтоварване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

Механизмът на действие на амлодипин също така вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставянето на кислород до миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с хипертония, приложението веднъж дневно осигурява клинично значимо понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава общото време на физическо натоварване, времето до началото на стенокардия и времето до 1 mm депресия на ST сегмента, и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и употребата на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не се свързва с нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за приложение при пациенти с астма, диабет и подагра.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Кандесартан цилексетил

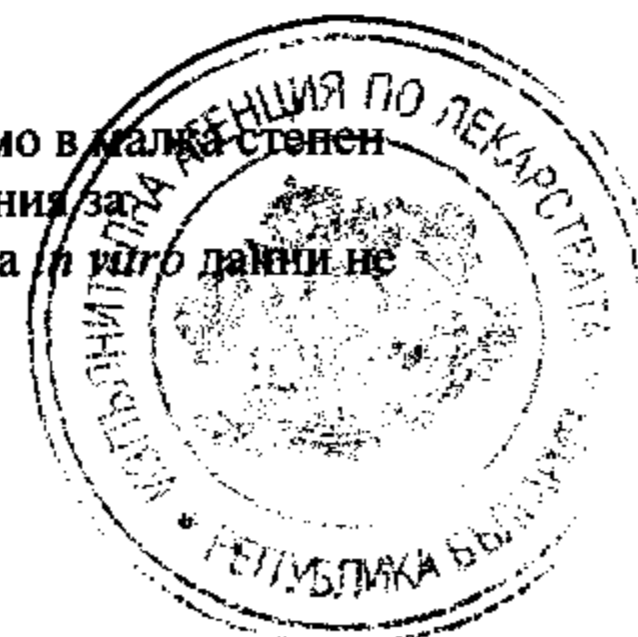
#### Абсорбция и разпределение

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на състав на кандесартан в капсули, в сравнение със същия перорален разтвор, е приблизително 34%, с много малка вариабилност. Изчислената абсолютна бионаличност на състав на кандесартан в капсули следователно е 14%. Средната максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) се достига 3 до 4 часа след приема на капсулите. Серумните концентрации на кандесартан се увеличават линейно с повишаването на дозата в терапевтичния дозов диапазон. Не са наблюдавани свързани с пола различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) на кандесартан не се повлиява значително от приема на храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (повече от 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg. Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

#### Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира главно непроменен чрез урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни не



се очаква да се появят взаимодействия *in vivo* с лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Липсва кумулиране след многократни дози.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминирание на кандесартан е както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорална доза изотопно маркиран <sup>14</sup>C кандесартан циклосетил приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се открива във фецеса като кандесартан и 10% като неактивния метаболит.

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Старческа възраст (65 години или повече)*

При пациенти в старческа възраст (над 65 години)  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличават съответно с 50% и 80% в сравнение с младите индивиди. Повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са сходни след приета доза кандесартан при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане,  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличават при многократно приложение съответно с приблизително 50% и 70%, но  $t_{1/2}$  не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответстващите промени при пациентите с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. Терминалният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на кандесартан е приблизително два пъти по-дълъг при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти, подложени на хемодиализа, е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

##### *Чернодробно увреждане*

В две проучвания, включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, е наблюдавано повишение на средната AUC на кандесартан с приблизително 20% в едното и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Амлодипин

##### Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Изчислено е, че абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от амлодипин в кръвообръщението се свързва с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

##### Биотрансформация и елиминирание

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и се запазва постоянен при приложение веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира в значителна степен в черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от основното съединение и 60% от метаболитите.

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Чернодробно увреждане*



Има много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и увеличение на AUC с приблизително 40-60%.

#### *Бъбречно увреждане*

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

#### *Старческа възраст (65 години или повече)*

Времето за достигане на максималните плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациентите в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличения на AUC и елиминационния полуживот. Увеличенията на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са в рамките на очакваното за проучваната възрастова група.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за компонентите на комбинацията с фиксирани дози са представени по-долу.

#### Кандесартан

##### *Репродуктивна токсичност*

Липсват данни за системна токсичност или токсичност за таргетните органи при клинично значими дози. В предклиничните проучвания за безопасност кандесартан оказва ефекти върху бъбреците и върху показателите на червените кръвни клетки при високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан води до намаляване на стойностите на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна ектазия, тубулна базофилия, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин), предизвикани от кандесартан, може да са вторични на хипотензивния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Освен това кандесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тези промени се считат за причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози на кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не изглежда да има някакво значение.

Фетотоксичност е наблюдавана в късна бременност (вж. точка 4.6).

##### Канцерогенеза, мутагенеза

Данните от *in vitro* и *in vivo* тестовете за мутагенност показват, че кандесартан няма мутагенно или кластогенно действие при клинични условия.

Липсват данни за канцерогенност.

#### Амлодипин

##### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

##### Намаляване на фертилитета



Не е установен ефект върху фертилитета при плъхове, третирани с амлодипин (мъжки в продължение на 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максималната препоръчителна доза при хора 10 mg, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижен фоликулостимулиращ хормон и тестостерон в плазмата, както и понижения в плътността на спермата и в броя на късните сперматиди и сертолиевите клетки.

#### Канцерогенеза, мутагенеза

Не са установени данни за канцерогенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - подобна, а при плъхове два пъти\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>) е близка максималната поносима доза при мишки, но не и при плъхове. Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно ниво нито на хромозомно ниво.

\*Въз основа на тегло на пациента 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Кармелоза калций  
Макрогол 8000  
Хидроксипропилцелулоза/тип: EXF, 250-800 cps  
Хидроксипропилцелулоза/тип: LF, 65-175 cps  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

Хинолиново жълто (E 104)  
Железен оксид, жълт (E 172)  
Титанов диоксид (E 171)  
Желатин

#### Състав на капсулата (16 mg/5 mg):

Хинолиново жълто (E 104)  
Титанов диоксид (E 171)  
Желатин

#### Състав на капсулата (16 mg/10 mg):

Титанов диоксид (E 171)  
Желатин

#### Печатно мастило (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg):

Шеллак (E 904)  
Железен оксид, черен (E 172)  
Пропиленгликол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PA/Al/PVC/Al блистери в картонена кутия.

Опаковки от 14, 28, 30 или 56 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

бул. ”Г. М. Димитров” № 1

гр. София 1172, България

тел.: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9603 703

e-mail: [info@tchaikapharma.com](mailto:info@tchaikapharma.com)

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: Биламкар 8 mg/5 mg: 20190005

Reg. №: Биламкар 8 mg/10 mg: 20190006

Reg. №: Биламкар 16 mg/5 mg: 20190007

Reg. №: Биламкар 16 mg/10 mg: 20190008

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09.01.2019

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли, 2023

