

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mixor 80 mg/5 mg
Mixor 80 mg/10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mixor 80 mg/5 mg
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).
Mixor 80 mg/10 mg
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Mixor 80 mg/5 mg: Každá tableta obsahuje 320,4 mg sorbitolu.
Mixor 80 mg/10 mg: Každá tableta obsahuje 320,4 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Mixor 80 mg/5 mg: Takmer biele až žltkasté podlhovasté bikonvexné tablety s rozmerom 18,5 x 8,5 mm a s vytlačenou "80" "5" s dekoratívnou ryhou na jednej strane.
Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.
Mixor 80 mg/10 mg: Takmer biele až žltkasté podlhovasté bikonvexné tablety s rozmerom 18,5 x 8,5 mm a s vytlačenou "80" "10" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mixor je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný kombináciou amlodipínu a telmisartanu podávaných súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín vo forme jednozložkových tabliet môžu namiesto nich užívať tablety Mixoru obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek.
Pacienti majú užívať silu zodpovedajúcu ich predchádzajúcej liečbe.

Odporúčaná dávka je 1 tableta Mixoru denne.

Maximálna odporúčaná dávka Mixoru je 80 mg/10 mg v jednej dennej dávke. Maximálna denná dávka telmisartanu je 80 mg a maximálna denná dávka amlodipínu je 10 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania. Opatrnosť je potrebná pri zvyšovaní dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri užívaní Mixoru u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť, pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Odporučené dávkovanie pre pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nebolo stanovené. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4). Mixor je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Mixor podávať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Mixoru u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mixor sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa Mixor užívať s dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

Súbežné užívanie Mixoru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Telmisartan

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľou.

U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu. Telmisartan sa má používať len s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan nie je dialyzovateľný.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov, ktorí sú v objemovej a/alebo sodíkovej deplécii silnou diuretickou liečbou, diétnym obmedzením soli, diareou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke telmisartanu môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Tieto stavy sa musia pred podávaním telmisartanu upraviť. Objemová a/alebo sodíková deplécia sa má upraviť ešte pred podávaním telmisartanu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne monitorovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón boli u vnímavých jedincov hlásené hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), najmä v kombinácii s liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém. Dvojitá blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. podaním telmisartanu s ďalšími blokátormi systému renín-angiotenzín-aldosterón) sa preto neodporúča. Ak je súbežné podávanie považované za nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyháváním srdca alebo s existujúcou chorobou obličky vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako aj telmisartan, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväžiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak je to indikované.

Hyperkaliémia

Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu.

U starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami môže byť hyperkaliémia smrteľná.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady solí s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna končatinová ischémia, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

U rizikových pacientov sa odporúča intenzívne sledovanie hladín draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4. 8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Etnické rozdiely

Ako sa pozorovalo pri inhibítoroch ACE, telmisartan a iné antagonisty receptora angiotenzínu II, sú zjavne menej účinné v znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ostatných, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Amlodipín

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Porucha funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať

s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa vyžaduje pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

Starší pacienti

Zvyšovanie dávky sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U takýchto pacientov sa môžu používať bežné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Upozornenie na pomocné látky

Tento liek obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nemajú užívať/nemá im byť podávaný tento liek.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri začatí liečby, úprave dávkovania a ukončení liečby telmisartanom monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali v terapeutickom rozsahu.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Tak ako iné lieky účinkujúce na systém renín-angiotenzín-aldosterón, telmisartan môže vyvolať hyperkaliémiu (pozri časť 4.4). Riziko sa môže zvýšiť v prípade liečby kombináciou s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.

Výskyt hyperkaliémie závisí od pridružených rizikových faktorov. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených liečebných kombinácií. Riziko je obzvlášť vysoké pri kombinácii draslík šetriacich diuretik, keď sú kombinované s náhradami solí s obsahom draslíka. Napríklad kombinácia s ACE inhibítormi alebo NSA predstavuje nižšie riziko za predpokladu prísneho dodržania odporúčaní pre používanie.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká a doplnky draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako je telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať veľmi opatrne a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových

koncentrácií lítia a toxicita. Ak sa ukáže nevyhnutnosť použitia takejto kombinácie, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

Ramipril

V jednej štúdii súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Diuretiká (tiazidové diuretiká alebo slučkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba s vysokými dávkami diuretík, ako je furosemid (slučkové diuretikum) a hydrochlorotiazid (tiazidové diuretikum), môže viesť k hypovolémii a riziku hypotenzie pri začatí liečby telmisartanom.

Pri súbežnom používaní treba vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Účinok telmisartanu na znižovanie krvného tlaku môže byť zvýšený pri súbežnom použití iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základe farmakologických vlastností možno očakávať, že hypotenzný účinok všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu môžu zosilniť nasledovné lieky: baklofén, amifostín. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

Kortikosteroidy (systémové užívanie)

Zníženie antihypertenzného účinku.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

CYP3A4 inhibítory

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu, vedúce k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických (FK) zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Odporúča sa dôkladné klinické pozorovanie pacientov a môže byť potrebná aj úprava dávky.

CYP3A4 induktory

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zvýšením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

Takrolimus

Existuje riziko zvýšenej hladiny takrolimu v krvi, keď sa súbežne podáva s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi liečeného takrolimom vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky takrolimu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u iných populácií s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kde bolo pozorované variabilné zvýšenie (priemerne 0% - 40%) minimálnej plazmatickej koncentrácie cyklosporínu.

Pozornosť treba venovať monitorovaniu hladín cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky liečených amlodipínom a dávka cyklosporínu má byť redukovaná podľa potreby.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Hraničná dávka simvastatínu je 20 mg denne u pacientov užívajúcich amlodipín.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Mixor sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje a bezpečnostný profil nebol stanovený pre obidve liečivá amlodipín a telmisartan.

Mixor je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity z dôvodu obsahu telmisartanu.

Telmisartan

Používanie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní telmisartanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania telmisartanu počas dojčenia. Preto sa Mixor neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Telmisartan

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu na fertilitu samcov a samíc.

Amlodipín

U niektorých pacientov, liečených blokátormi kalciových kanálov, boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli pozorované vedľajšie účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mixor má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ak pacienti užívajúci Mixor trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nevoľnosťou, schopnosť reagovať môže byť narušená. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

Ak pacienti pociťujú tieto nežiaduce účinky, mali by sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie alebo obsluha strojov

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti u jednej zo zložiek (amlodipín alebo telmisartan) môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami aj Mixoru.

Nežiaduce účinky spojené s telmisartanom

Súhrn profilu bezpečnosti

Závažné nežiaduce reakcie liekov zahŕňajú anafylaktickú reakciu a angioedém, ktoré sa môžu vyskytovať zriedkavo ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), a akútne zlyhanie obličiek.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených s telmisartanom bol zvyčajne porovnateľný s placebom (41,4 % verus 43,9 %) v kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s hypertenziou. Výskyt nežiaducich reakcií nebol závislý od dávky a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Bezpečnostný profil telmisartanu u pacientov podstupujúcich liečbu na zníženie kardiovaskulárnej morbidity bol zhodný s tým, ktorý sa získal u pacientov s hypertenziou.

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sa zhromaždili z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z post-marketingových hlásení. Zoznam tiež zohľadňuje závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby, ktoré sa hlásili v troch dlhodobých klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali 21 642 pacientov liečených telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity počas šiestich rokov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Menej časté	infekcie močových ciest vrátane cystitídy, infekcie horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy
	Zriedkavé	sepsa vrátane sepsy so smrteľným následkom ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	anémia
	Zriedkavé	eozinofília, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	anafylaktická reakcia, precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hyperkaliémia
	Zriedkavé	hypoglykémia (u pacientov s diabetom)
Psychické poruchy	Menej časté	nespavosť, depresia
	Zriedkavé	úzkosť
Poruchy nervového systému	Menej časté	synkopa, závraty
	Zriedkavé	somnolencia
Poruchy oka	Zriedkavé	porucha videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej	Menej časté	bradykardia

činnosti	Zriedkavé	tachykardia
Poruchy ciev	Menej časté	hypotenzia ² , ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dyspnoe, kašeľ
	Veľmi zriedkavé	intersticiálne ochorenie pľúc ⁴
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	bolesť brucha, diareja, dyspepsia, flatulencia, vracanie
	Zriedkavé	sucho v ústach, žalúdočný dyskomfort, dysgeúzia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	abnormálna funkcia pečene/poruchy pečene ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	pruritus, hyperhidróza, vyrážka
	Zriedkavé	angioedém (aj so smrteľnými následkami), ekzém, erytém, urtikária, lieková erupcia, toxická kožná erupcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	bolesť chrbta (napr. ischias), svalové kŕče, myalgia,
	Zriedkavé	artralgia, bolesť v končatinách, bolesť šliach (symptómy podobné tendinitíde)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	bolesť na hrudníku, asténia (slabosť)
	Zriedkavé	ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi
	Zriedkavé	zníženie hemoglobínu, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

^{1, 2, 3, 4}: Ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sepsa

V klinickom skúšaní ProFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe (pozri časť 5.1).

Hypotenzia

Táto nežiaduca reakcia sa hlásila ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí sa liečili telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity na najvyššej úrovni štandardnej liečby.

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky spojené s amlodipínom

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s amlodipínom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	Zriedkavé	zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	somnolencia, závraty, bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby)
	Menej časté	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
	Neznáme	extrapyramídová porucha
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	palpitácie
	Menej časté	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
	Veľmi zriedkavé	infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	začervenanie
	Menej časté	hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe
	Menej časté	kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	vracanie, sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
Poruchy pečene a žľazových ciest	Veľmi zriedkavé	hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza,

		pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka
	Veľmi zriedkavé	angioedém, erythema multiforme, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	artralgia, myalgia, bolesti chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	edém,
	Časté	únavu, asténia
	Menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

* najčastejšie charakteru cholestázy

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním Mixorom.

Predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až šok s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Najhlavnejšie prejavy predávkovania telmisartanom boli hypotenzia a tachykardia; taktiež sa zaznamenali bradykardia, závraty, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie. Často sa majú sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene podať náhrady soli a objemu.

Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že neexistuje žiadna kontraindikácia jeho použitia. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála môže byť prospešné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

Nie je pravdepodobné, že telmisartan alebo amlodipín budú odstránené hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Mixor kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej skupiny blokátorov kalciového kanála a telmisartan patrí do skupiny antagonistov receptorov angiotenzínu II. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Telmisartan

Mechanizmus účinku:

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a iným menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce účinky.

U ľudí 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie tlaku krvi. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie tlaku krvi sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach.

Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického tlaku krvi (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického tlaku krvi (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický tlak krvi bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaní priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* a *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Štúdia ONTARGET bola vedená u pacientov s anamnézou kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Štúdia VA NEPHRON-D bola vedená u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. V týchto štúdiách sa nepreukázal významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, ale v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Preto pacienti s diabetickou nefropatiou nesmú užívať súbežne inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov anginy pectoris, nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angina pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Telmisartan

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{dss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Linearita/ne-linearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproporčne.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 l/min).

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách medzi pohlaviami, C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší ľudia

Farmakokinetika telmisartanu sa u pacientov mladších ako 65 rokov a starších pacientov nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

Amlodipín

Absorpcia/ distribúcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia/ eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečennou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (*area under curve*, AUC) približne o 40 - 60 %.

Starší ľudia

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a eliminačný polčas u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním boli v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Telmisartan/amlodipín

Predklinické štúdie bezpečnosti vykonávané s kombináciou telmisartan / amlodipín sú obmedzené na 13-týždňovú štúdiu toxicity s perorálne opakovanou dávkou u potkanov. Neboli pozorované žiadne nové toxicity ani aditívne nepriaznivé účinky.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli.

U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxikkej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* a nedokázala sa karcinogenita u potkanov a myši.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50 – krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poruchy plodnosti

Nepreukázal sa žiadny účinok na plodnosť potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8 násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenou v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom ani na génovej, ani na chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol (E420)
hydroxid sodný
povidón K25
mikrokryštalická celulóza
dihydrát fosforečnanu vápenatého
meglumín
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister, papierová skladacia škatuľka.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Mixor 80 mg/5 mg: 58/0371/15-S

Mixor 80 mg/10 mg: 58/0372/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17.septembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026