

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu (*telmisartan*) a 10 mg amlodipínu (*amlodipine*) (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Pomocná látka so známym účinkom: sodík.

Jedna tableta obsahuje 3,86 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Dvojvrstvové tablety, biele až takmer biele na jednej strane a žlté na druhej strane, s prípustnými jemnými bodkami na žltej strane, podlhovasté (14,7 – 15,3 mm x 7,0 – 7,6 mm), bikonvexné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

Prídavná liečba

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 80 mg/10 mg je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný liekom Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 40 mg/10 mg alebo Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 80 mg/5 mg.

Substitučná liečba

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v samostatných tabletách môžu namiesto toho užívať Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects tablety s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tohto lieku je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipínu denne. Tento liek je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže biologická dostupnosť sa môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok (pozri časť 4.5).

Prídavná liečba

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 80 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný liekom Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 40 mg/10 mg alebo Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 80 mg/5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálna titrácia dávky s jednotlivými zložkami (t. j. amlodipínom a telmisartanom). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu prejsť na Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenznej odpovede.

Substitučná liečba

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety lieku Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne.

Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

U starších pacientov sa odporúčajú bežné režimy dávok amlodipínu, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo podstupujúcich hemodialýzu sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní telmisartanu/amlodipínu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť, pretože amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má telmisartan/amlodipín podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/amlodipínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá, na 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 žľazových ciest a ťažká porucha funkcie pečene.

- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žľou. U pacientov s obštrukčnými žľčovými poruchami alebo pečennou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. U pacientov s poruchou funkcie pečene je predĺžený polčas amlodipínu a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie nie sú stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať s dávkou na spodnej hranici dávkovacieho rozsahu a na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať s opatrnosťou. Telmisartan/amlodipín sa preto má u týchto pacientov podávať s opatrnosťou.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiacimi na renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan/amlodipín používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/amlodipínu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka, napr. následkom intenzívnej diuretickej liečby, diétneho obmedzenia soli, hnačky alebo vracania, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby telmisartanom/amlodipínom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe sa môže pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné používanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania 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 kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Iné stavy so stimuláciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému

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

Primárny aldosteronizmus

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

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, u pacientov trpiacich aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou je potrebná osobitná opatrnosť.

Nestabilná angína pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú údaje podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním

V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. trieda NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním postupovať s opatrnosťou.

Blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť.

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

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

Hyperkaliémia

Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

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

Hlavné 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 renín-angiotenzín-aldosterónový systém a/alebo s doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady soli s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, blokátory 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 ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov dôkladne sledovaná (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

Zvýšenie dávky amlodipínu sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 4.2 a 5.2).

Ischemické ochorenie srdca

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi 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 blokátorov 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.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie súvisiace s touto kombináciou

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Hypotenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom hypotenzného účinku

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane tohto lieku, napr. baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Okrem toho môže alkohol zhoršiť ortostatickú hypotenziu.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzného účinku.

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo doplnky draslíka

Blokátory receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka môžu viesť k signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné používanie týchto liečiv indikované pri preukázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s blokátormi receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Iné antihypertenzné látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Súbežné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t. j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových režimoch dávok, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie blokátorov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhávania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a následne pravidelne sa má zvážiť monitorovanie obličkových funkcií.

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.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozorovalo sa zvýšenie mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri začatí liečby, úprave dávky a ukončení liečby telmisartanom je potrebné monitorovať hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu s následným zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie. Klinický vplyv týchto farmakokinetických zmien môže byť u starších pacientov výraznejší. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

CYP3A4 induktory

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má počas súbežnej liečby, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným), a tiež po nej monitorovať krvný tlak a prípadne zvážiť úprava dávky.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika vzniku hyperkaliémie sa u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je amlodipín.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže biologická dostupnosť sa môže u niektorých pacientov zvýšiť, čo môže mať za následok zvýšenie hypotenzného účinku.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Takrolimus

Existuje riziko zvýšených koncentrácií takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom si vyžaduje sledovanie krvných hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

Inhibitory mechanistického cieľa rapamycínu (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)

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

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

Telmisartan

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

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora

angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi 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 (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

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

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

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách sa pozorovala pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie

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

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas dojčenia, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu dojčenia, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonalí sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu.

V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermiu. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť synkopa, ospalosť, závraty alebo vertigo (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú tieto nežiaduce reakcie, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam, ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov).

Nežiaduce reakcie hlásené predtým pri jednej z jednotlivých zložiek (telmisartan alebo amlodipín) môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj pri telmisartane/amlodipíne, aj keď sa nepozorovali v klinických štúdiách alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť a znášanlivosť telmisartanu/amlodipínu sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 3 500 pacientov, pričom viac ako 2 500 z nich dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa 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 (z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Telmisartan/Amlodipine Farmaprojects	Telmisartan	Amlodipín
<i>Infekcie a nákazy</i>			
Menej časté		infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, infekcia močových ciest vrátane cystitídy	
Zriedkavé	cystitída	sepsa vrátane fatálnych následkov ¹	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			
Menej časté		anémia	
Zriedkavé		trombocytopénia, eozinofília	
Veľmi zriedkavé			leukocytopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy imunitného systému</i>			
Zriedkavé		hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	
Veľmi zriedkavé			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			
Menej časté		hyperkaliémia	
Zriedkavé		hypoglykémia (u diabetických pacientov), hyponatriémia	
Veľmi zriedkavé			hyperglykémia
<i>Psychické poruchy</i>			
Menej časté			zmeny nálady
Zriedkavé	depresia, úzkosť, nespavosť		zmätenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Časté	závraty		
Menej časté	ospalosť, migréna, bolesť hlavy, parestéza		
Zriedkavé	synkopa, periférna neuropatia, hypestézia, dysgeúzia, tremor		
Veľmi zriedkavé			extrapyramídový syndróm, hypertónia

Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (vrátane diplopie)
Menej časté			poškodenie zraku
Zriedkavé		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Menej časté	vertigo		tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc ³		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté			zmeny činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný diskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída
Poruchy pečene a žľazových ciest			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene ²	
Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltáčka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (vrátane fatálnych následkov), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, urtikária	

Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			opuch členkov
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť
Zriedkavé	malátnosť	ochorenie podobné chrípke	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatínfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

¹: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

²: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa hlásila počas obdobia po uvedení telmisartanu na trh u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

³: zo skúseností po uvedení lieku na trh sa pre telmisartan hlásili prípady intersticiálnej choroby pľúc (prevažne intersticiálnej pneumónie a eozinofilnej pneumónie)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Intestinálny angioedém

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

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

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnanými farmakologickými účinkami. Očakáva sa, že najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, závraty, zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére a akútne zlyhávanie obličiek.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

Ako následok predávkovania amlodipínom sa zriedkavo hlásil nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa prejavuje s oneskoreným nástupom (24-48 hodín po požití) a vyžaduje si ventilačnú podporu.

Urýchľujúcimi faktormi môžu byť skoré resuscitačné opatrenia (vrátane preťaženia tekutinami) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja.

Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od požitia lieku a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania telmisartanom, ako aj amlodipínom, môže byť užitočné aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má sa začať s podpornou liečbou.

Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia až 2 hodiny po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Telmisartan/amlodipín kombinuje dve antihypertenzné zložky s komplementárnymi mechanizmami kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: blokátor receptora angiotenzínu II, telmisartan, a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako ktorákoľvek z týchto zložiek samostatne.

Telmisartan/amlodipín podávaný jedenkrát denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický blokátor 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 nevykazuje 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 iných, menej charakterizovaných AT receptorov. 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 reakcie.

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

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

Antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou, ako ukázali ambulantné merania krvného tlaku. Potvrzuje to pomer minimálnych a maximálnych hodnôt krvného tlaku, ktorý bol konzistentne nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. Existuje zrejmy vzťah medzi dávkou a časom k návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku. Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku nekonzistentné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu ešte nebol definovaný. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou zástupcov iných tried antihypertenzív (preukázalo sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom 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 skúšaniach 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 sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo 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.

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

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 s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí

z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcového svalu a hladkých svalov ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínové aj non-dihydropyridínové väzbové miesta. Amlodipín pôsobí relatívne selektívne na cievy, s väčším účinkom na hladké svalové bunky ciev ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky významné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24-hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho plazmatického prietoku obličkami bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

V placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE) navrhutej na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory sa preukázalo, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V následne vykonanej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov svedčiacich o existujúcej ischemickej chorobe, pri stabilných dávkach ACE inhibitorov, digitalisu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšenými hláseniami výskytu pľúcneho edému.

Telmisartan/amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1 461 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky telmisartanu/amlodipínu viedla k významnej väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a vyššej miere kontroly krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Telmisartan/amlodipín preukázal redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti od dávky v rámci terapeutického dávkovacieho rozsahu -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Redukcia diastolického krvného tlaku < 90 mmHg sa dosiahla u 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % pacientov, v uvedenom poradí. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. V podskupine 1 050 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (DTK $\geq$ 100 mmHg) 32,7-51,8 % dostatočne reagovalo na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku pri kombinovanej liečbe obsahujúcej amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg so 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a boli spojené so signifikantne nižšou mierou výskytu edémov (1,4 % so 40 mg/5 mg; 0,5 % s 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantné monitorovanie krvného tlaku (*Automated ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku pozorované v klinických podmienkach konzistentne počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami dostávalo celkovo 1 097 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg, telmisartan/amlodipín (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg alebo 10 mg). Po 8 týždňoch liečby každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne lepšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg so 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa vyššia miera kontroly diastolického krvného tlaku v porovnaní s príslušnými monoterapiami (56,7 %, 63,8 % so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Miera výskytu edémov sa signifikantne znížila so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami dostávalo celkovo 947 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg, telmisartan/amlodipín (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby každá kombinovaná liečba bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa vyššia miera normalizácie diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %, 66,5 % so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch zodpovedajúcich, otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celého skúšania zachoval účinok telmisartanu/amlodipínu. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní telmisartanom/amlodipínom 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšení dávky telmisartanu/amlodipínu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií pri telmisartane/amlodipíne bol v programe klinických skúšaní nízky, iba u 12,7 % liečených pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce reakcie boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi reakciami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce reakcie. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli konzistentne nižšie u pacientov, ktorí dostávali telmisartan/amlodipín, v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. V štúdií s faktoriálnym dizajnom bola miera výskytu edému s telmisartanom/amlodipínom 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %, s telmisartanom/amlodipínom 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg bola miera výskytu edému 4,4 % pre 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pre amlodipín 10 mg.

Antihypertenzný účinok telmisartanu/amlodipínu bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Telmisartan/amlodipín sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa skúmal v rozsiahlej štúdií zameranej na výsledky u 25 620 pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s telmisartanom/amlodipínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixnej kombinácie

Rýchlosť a miera absorpcie telmisartanu/amlodipínu sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako samostatné tablety.

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). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálne hladiny v krvi sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 až 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín.

Priemerný zdanlivý distribučný objem (V_{dss}) v rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

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

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym eliminačným polčasom > 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.

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 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Plazmatické hladiny v rovnovážnom stave sa dosiahnu po 7 – 8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent nezmeneného amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

Linearita/nelinearita

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.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Pediatrická populácia (do 18 rokov)

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu, pričom $c_{\max}$ a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien, v uvedenom poradí, v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až do takmer 100 %. Eliminačný polčas telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečevnou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40 – 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu sa navzájom neprekrývajú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity pri ich kombinácii. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami spôsobili dávky vedúce k expozíciám porovnateľným s klinickým terapeutickým rozsahom zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín

v krvi), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín aj blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnym podaním fyziologického roztoku. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

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

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

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorenie pôrodu, predĺžené trvanie samotného pôrodu a zníženú dobu prežívania mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších než maximálne odporúčaná dávka pre ľudí vypočítaná na základe mg/kg.

Poruchy fertility

Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipíniom-maleátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) pri dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg/deň na základe mg/m²).

V inej štúdii na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipíniom-bezylát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikulostimulačného hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrejých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

Potkany a myši, ktorým sa podával amlodipín v potrave počas dvoch rokov pri koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné hladiny dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nepreukázali žiadne známky karcinogenity. Najvyššia dávka (v prípade myší podobná a v prípade potkanov dvakrát vyššia* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg na základe mg/m²) bola v prípade myší, avšak nie v prípade potkanov, blízka maximálnej tolerovanej dávke.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov.

* Na základe telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný
meglumín
povidón (K-25)
žltý oxid železitý (E 172)
manitol
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
stearát horečnatý
predželatinovaný škrob

kukurichný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

14, 28, 30, 56, 90, 98 tabliet v blistroch z hliníkovej/OPA/hliníkovej/PVC fólie a v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Farmaprojects S.A.U.
Calle Provença 392, 6 Planta
08025 Barcelona
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0075/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026