

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety  
Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety  
Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety  
Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) and 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) and 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Každá 40 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 54,3 mg laktózy.

Každá 80 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Každá 80 mg/10 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Každá 80 mg/10 mg/25 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety: okrúhle, bikonvexné, dvojvrstvové tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L1. Druhá vrstva tablety je hnedožltá, škvrnitá.

Rozmer tablety: priemer približne 10 mm.

Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety: oválne, bikonvexné, dvojvrstvové tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L2. Druhá vrstva tablety je ružová, škvrnitá.

Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety: oválne, bikonvexné, dvojvrstvové tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L3. Druhá vrstva tablety je oranžová, škvrnitá.

Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety: oválne, bikonvexné, dvojvrstvové tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L4. Druhá vrstva tablety je hnedožltá, škvrnitá.

Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Tolvecamo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie, ako substitučná liečba dospelým pacientom, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný telmisartanom/hydrochlórtiazidom užívaným ako dvojzložkový liek a amlodipínom ako jednozložkový liek, podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako sú v kombinácii, ale ako samostatné tablety.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily.  
Tento liek nie je vhodný na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na liek Tolvecamo, má byť stav pacienta kontrolovaný stabilnými dávkami všetkých troch antihypertenzív užívaných v rovnakom čase. Dávka má byť určená na základe dávok jednotlivých zložiek v čase zmeny liečby.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať individuálnou titráciou jednotlivých liečiv voľnej kombinácie.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Tolvecamo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3). Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

##### Porucha funkcie pečene

Tolvecamo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Dávkovanie u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nemá prekročiť 40 mg/5 mg/12,5 mg jedenkrát denne. Tiazidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4). Pri zvyšovaní dávky amlodipínu je potrebná opatnosť. Farmakokinetika amlodipínu pri závažnej poruche funkcie pečene nebola skúmaná.

##### Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania.

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tolvecamo u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### Spôsob podávania

Tolvecamo tablety sú na perorálne použitie a majú sa zapíť tekutinou, užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na iné sulfónamidové deriváty (pretože liečivo hydrochlórtiazid je derivát sulfónamidu).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.

- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávajúce srdce po akútnom infarkte myokardu.
- Obštrukcia výtokovej časti z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy).

Súbežné užívanie lieku Tolvecamo s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

##### Porucha funkcie pečene

Tolvecamo sa nesmie podávať pacientom s cholestázou a obštrukčnými žľčovými poruchami alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľochou. U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa Tolvecamo má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene, pretože už malé narušenie rovnováhy tekutín a elektrolytov môže vyvolať hepatálnu kómu. K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s liekom Tolvecamo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

U pacientov s poruchou funkcie pečene je biologický polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie. Pri zvyšovaní dávky amlodipínu je potrebná opatrnosť.

##### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiacimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

##### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tolvecamo sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s použitím lieku Tolvecamo u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku. Skúsenosti s liekom Tolvecamo sú u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

##### Intravaskulárna hypovolémia

Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka spôsobenou silnou diuretickou liečbou, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním. Tento stav sa musí pred podávaním lieku Tolvecamo upraviť.

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

### Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyháváním srdca alebo s existujúcim ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyháním obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

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

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

### Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže narušiť glukózovú toleranciu, pričom sa u diabetikov liečených inzulínom alebo antidiabetikami a telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s liečbou tiazidovými diuretikami; pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v lieku Tolvecamo sa však nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

### Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, majú sa vo vhodných intervaloch pravidelne stanovovať hladiny sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovné signály nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, nepokoj, bolesti svalov alebo kĺbe, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

#### **- Hypokaliémia**

Hoci užívanie tiazidových diuretík môže viesť k hypokaliémii, súbežná liečba telmisartanom môže redukovať hypokaliémiu navodenú diuretikom. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

#### **- Hyperkaliémia**

Naopak, hyperkaliémia môže vzniknúť následkom blokády receptorov angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) telmisartanom, zložkou lieku Tolvecamo. Aj keď sa pri lieku Tolvecamo nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vzniku hyperkaliémie zahŕňajú renálnu insuficienciu a/alebo

zlyhávajú srdca a diabetes mellitus. Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne pri súbežnej liečbe liekom Tolvecamo (pozri časť 4.5).

- **Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza**

Nie sú dôkazy o tom, že by liek Tolvecamo znižoval alebo predchádzal hyponatriémii vyvolanej diuretikami. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- **Hyperkalciémia**

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť prechodný a mierny vzostup sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyreoidizmu. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok sa má užívanie tiazidov prerušiť.

- **Hypomagneziémia**

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagnezémii (pozri časť 4.5).

**Etnické rozdiely**

Ako sa pozorovalo pri iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ostatných rás, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkorenínových stavov v černošskej populácii s hypertenziou.

**Iné**

Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerný pokles tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

**Všeobecné**

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, pravdepodobnejšie sú u pacientov s touto anamnézou. Pri užívaní tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

**Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom**

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú počas niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

**Nemelanómová rakovina kože**

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCT). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCT.

Pacientov užívajúcich HCT je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCT bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Tolvecamo sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (triedy NYHA III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom. Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

#### Laktóza a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Interakcie týkajúce sa telmisartanu a hydrochlórtiazidu*

##### Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Zriedkavé prípady boli hlásené pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (vrátane lieku Tolvecamo). Súbežné podávanie lítia a lieku Tolvecamo sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Lieky spojené s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zosilniť účinok hydrochlórtiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako napr. sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia systém renín-angiotenzín, súbežné použitie vyššie uvedených liečiv môže viesť k vzostupu sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Lieky ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Pri užívaní lieku Tolvecamo s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (napr. náprstníkové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), sa odporúča pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG;

hypokaliémia je predisponujúcim faktorom *torsade de pointes*:

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín i.v.).

#### Náprstníkové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje nástup digitálisom indukovanej arytmie (pozri časť 4.4).

#### Digoxín

Pri súbežnom podávaní telmisartanu s digoxínom boli pozorované zvýšenia strednej hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %). Pri začatí liečby, úprave dávkovania a prerušení liečby telmisartanom monitorujte hladiny digoxínu, aby boli udržané v terapeutickom rozsahu.

#### Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zosilniť hypotenzný účinok 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 liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Antidiabetiká (perorálne liečivá a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

#### Metformín

Metformín sa má užívať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek súvisiacim s hydrochlórtiazidom.

#### Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je v prítomnosti živíc na báze aniónových iónomeničov narušená.

#### Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu oslabiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretík a antihypertenzné účinky antagonistov receptorov angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže viesť súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a liečiv inhibujúcich cyklooxygenázu 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 zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC<sub>0-24</sub> a C<sub>max</sub> ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Vazopresorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok vazopresorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu poklesu jeho exkrécie. Ak sa musia predpísať doplnky vápnika alebo vápnik šetriace lieky (napr. liečba s vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

Anticholinergiká (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálnu exkréciu cytotoxických liečiv a zosilniť ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

***Interakcie týkajúce sa amlodipínu***

Účinky iných liekov na amlodipín

**CYP3A4 inhibítory:** Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické monitorovanie a 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 zvážiť úprava dávkovania počas tejto súbežnej liečby aj po nej.

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

**Dantrolén (infúzia):** U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhli súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.



### Účinok amlodipínu na iné lieky

Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

**Takrolimus:** Existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s amlodipínom, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

**Klaritromycín:** Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom existuje zvýšené riziko hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov.

**mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin):** mTOR inhibítory ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom používaní s mTOR inhibítormi, môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorom.

**Cyklosporín:** S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky užívajúcich amlodipín sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

**Simvastatín:** Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je dávka simvastatínu obmedzená na 20 mg denne.

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Tolvecamo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3). Tolvecamo sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a môže sa užívať len vtedy, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní telmisartanu a hydrochlórtiazidu 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, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby antagonistami receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (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 receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonistov receptorov angiotenzínu II majú byť starostlivo sledované pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlórtiazidu počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálno-placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii pre riziko zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Bezpečnosť amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Tolvecamo sa neodporúča počas dojčenia. Uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú dostupné žiadne informácie o používaní telmisartanu počas dojčenia.

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka.

Amlodipín sa vylučuje do materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilným rozmedzím 3 – 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

#### Fertilita

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

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

### **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tolvecamo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas užívania lieku Tolvecamo sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo ospalosť. Ak majú pacienti užívatí Tolvecamo závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, schopnosť reagovať môže byť narušená.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava. Zriedkavo sa môže vyskytnúť závažný angioedém ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie výskytu 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                      | <b>Frekvencia</b> | <b>Telmisartan</b>                                                           | <b>Amlodipín</b>                | <b>HCT</b>                                                                                             | <b>Telmisartan + HCT</b>                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcie a nákazy</i>                                                               | Menej časté       | infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, vrátane cystitídy |                                 |                                                                                                        |                                                                           |
|                                                                                        | Zriedkavé         | sepsa, vrátane sepsy s fatálnym koncom <sup>1</sup>                          |                                 |                                                                                                        | bronchitída, faryngitída, sinusitída                                      |
|                                                                                        | Neznáme           |                                                                              |                                 | zápal slinnej žľazy                                                                                    |                                                                           |
| <i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i> | Neznáme           |                                                                              |                                 | nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)                         |                                                                           |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>                                             | Menej časté       | anémia                                                                       |                                 |                                                                                                        |                                                                           |
|                                                                                        | Zriedkavé         | eozinofília, trombocytopénia                                                 |                                 | trombocytopénia (niekedy s purpurou)                                                                   |                                                                           |
|                                                                                        | Veľmi zriedkavé   |                                                                              | leukocytopénia, trombocytopénia |                                                                                                        |                                                                           |
|                                                                                        | Neznáme           |                                                                              |                                 | aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza |                                                                           |
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                                                      | Zriedkavé         | precitlivenosť, anafylaktická reakcia                                        |                                 |                                                                                                        | exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus <sup>2</sup> |
|                                                                                        | Veľmi zriedkavé   |                                                                              | alergické reakcie               |                                                                                                        |                                                                           |
|                                                                                        | Neznáme           |                                                                              |                                 | anafylaktická reakcia, precitlivenosť                                                                  |                                                                           |
| <i>Poruchy endokrinného systému</i>                                                    | Neznáme           |                                                                              |                                 | nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus                                                            |                                                                           |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>                                                    | Časté             |                                                                              |                                 | hypomagneziémia                                                                                        |                                                                           |
|                                                                                        | Menej časté       | hyperkaliémia                                                                |                                 |                                                                                                        | hypokaliémia                                                              |
|                                                                                        | Zriedkavé         | hypoglykémia (u diabetikov)                                                  |                                 | hyperkalciémia                                                                                         | hyperurikémia, hyponatriémia                                              |
|                                                                                        | Veľmi zriedkavé   |                                                                              | hyperglykémia                   | hypochloreická alkalóza                                                                                |                                                                           |

|                                              |                    |             |                                                                                               |                                                                                                                                      |                                             |
|----------------------------------------------|--------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                              | Neznáme            |             |                                                                                               | anorexia,<br>znížená chuť<br>do jedla,<br>nerovnováha<br>elektrolytov,<br>hypercholesterol<br>émia,<br>hyperglykémia,<br>hypovolémia |                                             |
| <i>Psychické<br/>poruchy</i>                 | Menej časté        |             | insomnia, zmeny<br>nálad (vrátane<br>úzkosti), depresia                                       |                                                                                                                                      | úzkosť                                      |
|                                              | Zriedkavé          |             | zmätenosť                                                                                     |                                                                                                                                      | depresia                                    |
|                                              | Neznáme            |             |                                                                                               | nepokoj                                                                                                                              |                                             |
| <i>Poruchy<br/>nervového<br/>systému</i>     | Časté              |             | somnolencia,<br>závrat, bolesť<br>hlavy (najmä na<br>začiatku liečby)                         |                                                                                                                                      | závrat                                      |
|                                              | Menej časté        |             | tremor, dysgeúzia,<br>synkopa,<br>hypestézia,<br>parestézia                                   |                                                                                                                                      | synkopa,<br>parestézia                      |
|                                              | Zriedkavé          | somnolencia |                                                                                               | bolesť hlavy                                                                                                                         | insomnia,<br>poruchy spánku                 |
|                                              | Veľmi<br>zriedkavé |             | zvýšený svalový<br>tonus, periférna<br>neuropatia                                             |                                                                                                                                      |                                             |
|                                              | Neznáme            |             | extrapyramídové<br>poruchy                                                                    | pocit točenia<br>okolía                                                                                                              |                                             |
| <i>Poruchy oka</i>                           | Časté              |             | poruchy videnia<br>(vrátane diplopie)                                                         |                                                                                                                                      |                                             |
|                                              | Zriedkavé          |             |                                                                                               |                                                                                                                                      | poruchy<br>videnia,<br>rozmazané<br>videnie |
|                                              | Neznáme            |             |                                                                                               | xantopsia,<br>choroidálna<br>efúzia akútna<br>myopia, akútny<br>glaukóm<br>s uzavretým<br>uhlom                                      |                                             |
| <i>Poruchy ucha a<br/>labyrintu</i>          | Menej časté        |             | tinitus                                                                                       |                                                                                                                                      | vertigo                                     |
| <i>Poruchy srdca a<br/>srdcovej činnosti</i> | Časté              |             | palpitácie                                                                                    |                                                                                                                                      |                                             |
|                                              | Menej časté        | bradykardia | arytmia (vrátane<br>bradykardie,<br>komorovej<br>tachykardie a<br>predsieňovej<br>fibrilácie) |                                                                                                                                      | tachykardia,<br>arytmia                     |
|                                              | Veľmi<br>zriedkavé |             | infarkt myokardu                                                                              |                                                                                                                                      |                                             |
| <i>Poruchy ciev</i>                          | Časté              |             | nával horúčavy                                                                                |                                                                                                                                      |                                             |
|                                              | Menej časté        |             | hypotenzia                                                                                    |                                                                                                                                      | hypotenzia,<br>ortostatická                 |

|                                                        |                 |                                            |                                                                                          |                                                            |                                                           |
|--------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                        |                 |                                            |                                                                                          |                                                            | hypotenzia                                                |
|                                                        | Veľmi zriedkavé |                                            | vaskulitída                                                                              |                                                            |                                                           |
|                                                        | Neznáme         |                                            |                                                                                          | nekrotizujúca vaskulitída                                  |                                                           |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | Časté           |                                            | dyspnoe                                                                                  |                                                            |                                                           |
|                                                        | Menej časté     | kašeľ                                      | kašeľ, rinitída                                                                          |                                                            | dyspnoe                                                   |
|                                                        | Zriedkavé       |                                            |                                                                                          |                                                            | respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému) |
|                                                        | Veľmi zriedkavé | intersticiálne ochorenie pľúc <sup>1</sup> |                                                                                          | Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) |                                                           |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>             | Časté           |                                            | bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)       | nauzea                                                     |                                                           |
|                                                        | Menej časté     |                                            | vracanie, sucho v ústach                                                                 |                                                            | vracanie, sucho v ústach, flatulencia                     |
|                                                        | Zriedkavé       | žalúdočný dyskomfort                       |                                                                                          |                                                            | bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída    |
|                                                        | Veľmi zriedkavé |                                            | pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy                                           |                                                            |                                                           |
|                                                        | Neznáme         |                                            |                                                                                          | pankreatitída, žalúdočný dyskomfort                        |                                                           |
|                                                        |                 |                                            |                                                                                          |                                                            |                                                           |
| <i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>                | Zriedkavé       |                                            |                                                                                          |                                                            | abnormálna funkcia pečene/porucha pečene <sup>1</sup>     |
|                                                        | Veľmi zriedkavé |                                            | hepatitída, žltáčka, zvýšenie hepatálnych enzýmov <sup>3</sup>                           |                                                            |                                                           |
|                                                        | Neznáme         |                                            |                                                                                          | hepatocelulárna žltáčka, cholestatická žltáčka             |                                                           |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>               | Menej časté     |                                            | alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária |                                                            |                                                           |

|                                                                   |                 |                                                               |                                                                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Zriedkavé       | ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka                 |                                                                                                                      |                                                                                                                      | angioedém (aj so smrteľným koncom), erytém, pruritus, vyrážka, hyperhidróza, urtikária |
|                                                                   | Veľmi zriedkavé |                                                               | angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita |                                                                                                                      |                                                                                        |
|                                                                   | Neznáme         |                                                               | toxická epidermálna nekrolýza                                                                                        | syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém |                                                                                        |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | Časté           |                                                               | opuch členkov, svalové kŕče                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                        |
|                                                                   | Menej časté     |                                                               | artralgia, myalgia, bolesť chrbta                                                                                    |                                                                                                                      | bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia                                                   |
|                                                                   | Zriedkavé       | artróza, bolesť šliach                                        |                                                                                                                      |                                                                                                                      | artralgia, svalové kŕče, bolesť v končatinách                                          |
|                                                                   | Neznáme         |                                                               |                                                                                                                      | slabosť                                                                                                              |                                                                                        |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>                          | Menej časté     | porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) | porucha močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia                                                           |                                                                                                                      |                                                                                        |
|                                                                   | Neznáme         |                                                               |                                                                                                                      | intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria                                                            |                                                                                        |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>                   | Menej časté     |                                                               | impotencia, gynekomastia                                                                                             |                                                                                                                      | erektilná dysfunkcia                                                                   |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 | Veľmi časté     |                                                               | edém                                                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                                        |
|                                                                   | Časté           |                                                               | únava, asténia                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                                                        |
|                                                                   | Menej časté     | asténia                                                       | bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť                                                                           |                                                                                                                      | bolesť na hrudi                                                                        |

|                                  |             |                    |                                                      |                               |                                                                                                                    |
|----------------------------------|-------------|--------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Zriedkavé   |                    |                                                      |                               | príznaky podobné chrípke, bolesť                                                                                   |
|                                  | Neznáme     |                    |                                                      | pyrexia                       |                                                                                                                    |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Menej časté |                    | nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti |                               | zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi                                                                            |
|                                  | Zriedkavé   | pokles hemoglobínu |                                                      |                               | zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov |
|                                  | Neznáme     |                    |                                                      | zvýšená hladina triglyceridov |                                                                                                                    |

<sup>1</sup> Ďalšie informácie pozri v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

<sup>2</sup> Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

<sup>3</sup> Najčastejšie v súvislosti s cholestázou.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Na základe skúseností s telmisartanom po uvedení lieku na trh sa väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/porúch pečene vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytujú u japonských pacientov.

##### Sepsa

V klinickom skúšaní PROfESS sa pozorovala zvýšená incidencia sepsy pri telmisartane v porovnaní s placebom. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

##### Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu boli hlásené po uvedení lieku na trh prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Kauzálny vzťah však nebol stanovený.

##### Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCT a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

##### 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**

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí sú obmedzené.

### Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom boli hypotenzia a tachykardia; tiež bola hlásená bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie prejavy a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže vyvolať svalové kŕče a/alebo zvýrazniť arytmiu spojenú so súbežným užívaním náprstníkových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Dostupné informácie pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Pre amlodipín bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vedúca až k šoku s fatálnym koncom.

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

### Liečba

Telmisartan a amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

Liečba závisí od času od užívania a závažnosti príznakov. Funkcie srdca a pľúc pacienta majú byť starostlivo monitorované a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo gastrickú laváž. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania do 2 hodín od podania.

Často monitorovať sérové elektrolyty a kreatinín a venovať pozornosť sledovaniu objemu tekutín v obehu a diurézy. Ak sa objaví hypotenzia, pacienta uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a doplniť objem. Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Glukonát vápenatý podaný intravenózne môže zvrátiť účinky blokády vápnikových kanálov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín; antagonisty angiotenzínu II, iné kombinácie; ATC kód: C09DX08.

Tolvecamo je kombinácia telmisartanu – antagonistu receptorov angiotenzínu II, amlodipínu – blokátora vápnikových kanálov a hydrochlórtiazidu – tiazidového diuretika.

### Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptorov (subtyp 1, AT<sub>1</sub>) angiotenzínu II. Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na AT<sub>1</sub> subtype receptorov, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT<sub>1</sub> receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a ďalším menej typickým 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 štiepiaci bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Amlodipín je blokátor vstupu vápnikových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalých kanálov alebo antagonista vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do srdcového svalu a hladkých svalov ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev.



Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je plne objasnený. Tiazidy pôsobia na renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridov v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu redukuje objem plazmy, zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu nasledované zvýšeným vylučovaním draslíka a bikarbonátu močom a poklesom sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom má tendenciu kompenzovať úbytok draslíka spojený s týmito diuretikami, a to predpokladanou bloádou systému renín-angiotenzín-aldosterón.

#### Farmakodynamické účinky

Dávka telmisartanu 80 mg podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje vzostup tlaku krvi vyvolaného angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný až do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná účinnosť postupne prejavuje v priebehu 3 hodín.

Maximálny pokles krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4 – 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 od podania dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania v bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je konzistentne nad 80 % po dávkach 40 mg a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv z iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne počas niekoľkých dní vracia na hodnoty pred liečbou bez „rebound“ hypertenzie.

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

U pacientov s hypertenziou dávkovanie jedenkrát denne prináša klinicky významné zníženie krvného tlaku (v polohe ležmo aj v stoji) počas 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku nie je akútna hypotenzia dôsledkom podávania amlodipínu. Amlodipín nie je spojený so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

Po podaní hydrochlórtiazidu je nástup diurézy do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť trojkombinácie

V skúšaní (n = 393) hodnotiacom účinnosť a bezpečnosť telmisartanu 80 mg/amlodipínu 5 mg/hydrochlórtiazidu 12,5 mg (TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg) pri liečbe hypertenzie nekontrolovanej telmisartanom 80 mg/amlodipínom 5 mg (TA 80 mg/5 mg), pacienti s pretrvávajúcim zvýšeným krvným tlakom podstúpili 8-týždňovú dvojito zaslepenú fázu. Tí, ktorí nedosiahli cieľové hodnoty počas prvých 6 týždňoch boli náhodne zaradení buď na TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg alebo TA 80 mg/5 mg. Po 8 týždňoch liečby v skupine s trojkombináciou sa preukázal signifikantne výraznejší pokles priemerných hodnôt DTK (diastolický tlak krvi) a STK (systolický tlak krvi) v sede oproti skupine s dvojkombináciou s rozdielom -3,9 mmHg (95 % IS: -5,3 až -2,4; p < 0,0001) a -5,3 mmHg (95 % IS: -7,6 až -3,1; p < 0,0001).

V inom skúšaní (n = 132) bolo cieľom porovnať účinky TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg na zníženie krvného tlaku s telmisartanom 80 mg/hydrochlórtiazidom 12,5 mg (TH 80 mg/12,5 mg) u pacientov s esenciálnou hypertenziou nedostatočne kontrolovanou. Po 6-týždňovej úvodnej fáze s liečbou TH 80 mg/12,5 mg boli pacienti náhodne zaradení na dvojito zaslepenú liečbu buď TAH alebo TH počas 8 týždňov. Po 8 týždňoch liečby v skupine s trojkombináciou sa preukázal signifikantne výraznejší pokles priemerných hodnôt DTK a

STK v sede oproti skupine s dvojkombináciou s rozdielom -6,2 mmHg (95 % IS: -8,6 až -3,8;  $p < 0,0001$ ) a -8,6 mmHg (95 IS: -13,0 až -4,1;  $p = 0,0002$ ).

V 8-týždňovom skúšaní ( $n = 310$ ) pacienti s hypertenziou podstúpili 4-týždňovú úvodnú fázu s liečbou TA 40 mg/5 mg. Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou napriek liečbe TA po 4 týždňoch boli potom náhodne rozdelení tak, aby dostávali TAH 40 mg/5 mg/12,5 mg alebo TA 40 mg/5 mg počas 2 týždňov. Následne pacienti podstúpili 6-týždňové liečebné obdobie s vyššou dávkou TAH 80 mg/10 mg/12,5 mg a TA 80/10 mg. Skupina TAH preukázala signifikantne výraznejší pokles priemerného STK v sede oproti skupine TA (-18,7 [1,1] versus -12,2 [1,1] mmHg,  $p < 0,001$ ). Podobné výsledky boli pozorované pri zmenách priemerného DTK v sede (9,3 [0,6] versus -7,0 [0,6] mmHg;  $p = 0,013$ ).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť dvojkombinácie

V dvojito zaslepenom kontrolovanom klinickom skúšaní (účinnosť hodnotená u  $n = 687$  pacientov), u pacientov nereagujúcich na liečbu kombináciou telmisartan/hydrochlórtiazid (TH) 80 mg/12,5 mg, bol preukázaný prírastkový hypotenzný účinok s dávkami kombinácie 80 mg/25 mg o 2,7/1,6 mmHg (STK/DTK, rozdiel korigovaných priemerných hodnôt oproti východiskovým hodnotám) oproti liečbe pokračujúcej s dávkami 80 mg/12,5 mg. V následnej fáze skúšania so sledovaním kombinácie dávok 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte ďalej znižoval (čo viedlo k celkovému poklesu o 11,5/9,9 mmHg (STK/DTK).

V súhrnnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní oproti valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (účinnosť hodnotená u  $n = 2\,121$  pacientov) bol preukázaný signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2/1,2 mmHg (STK/DTK, rozdiel korigovaných priemerných hodnôt oproti východiskovým hodnotám) v prospech kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid 80 mg/25 mg.

#### Prevenčia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA (tranzitórny ischemický atak), periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľových orgánov (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg ( $n = 8\,542$ ), ramipril 10 mg ( $n = 8\,576$ ) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg + ramipril 10 mg ( $n = 8\,502$ ) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobnú účinnosť ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie pre kongestívne zlyhávanie srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Pomer rizika pre telmisartan verzus ramipril bol 1,01 (97,5 % IS 0,93 – 1,10;  $p$  (non-inferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

Pre telmisartan sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom cieľovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda [0,99 (97,5 % IS 0,90 – 1,08);  $p$  (non-inferiorita) = 0,0004], čo je primárnym cieľovým ukazovateľom v referenčnej štúdii HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti netolerujúci inhibítor ACE do skupiny telmisartan 80 mg ( $n = 2\,954$ ) alebo placebo ( $n = 2\,972$ ), oba pridané navyše k štandardnej liečbe. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8

mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky signifikantný rozdiel v incidencii primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa (zloženého z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie pre kongestívne zlyhávanie srdca) [15,7 % v skupine telmisartanu a 17,0 % v skupine s placebom s pomerom rizika 0,92 (95 % IS 0,81 – 1,05;  $p = 0,22$ )]. Zistil sa prínos telmisartanu oproti placebu v predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom cieľovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda [0,87 (95 % IS 0,76 – 1,00;  $p = 0,048$ )]. Nepreukázal sa žiadny prínos v kardiovaskulárnej mortalite (pomer rizika 1,03; 95 % IS 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia bola častejšie hlásená pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepridala žiaden ďalší prínos oproti ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli numericky vyššie pri kombinácii. Navyše bol v skupine s kombináciou signifikantne vyšší výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy. Preto sa neodporúča použitie kombinácie telmisartanu s ramiprilom v tejto populácii.

V klinickom skúšaní PROfESS (**P**revention **R**egimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane oproti placebu zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % verzus 0,49 % [RR 1,43 (95 % IS 1,00 – 2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) oproti pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14 – 3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s užívaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

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.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania nepreukázali 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.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté 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. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbiditu a mortality.

Účinky fixnej kombinácie dávok telmisartan/hydrochlórtiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

### Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu antihypertenznou a hypolipidemickou liečbou (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín (blokátor vápníkových kanálov) 2,5 mg – 10 mg/deň alebo lizinopril (inhibitor ACE) 10 mg – 40 mg/deň ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 mg – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom: pomer rizika (RR) 0,98; 95 % IS (0,90 – 1,07),  $p = 0,65$ . Zo sekundárnych cieľových ukazovateľov bola incidencia zlyhávania srdca (zložka kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu oproti skupine chlortalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38; 95 % IS [1,25 – 1,52],  $p < 0,001$ ). V mortalite z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom RR 0,96; 95 % IS [0,89 – 1,02],  $p = 0,20$ .

### Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri tiež časť 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U zdravých osôb nemá súbežné podávanie kombinácie amlodipínu, hydrochlórtiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých zložiek.

### Absorpcia

**Telmisartan:** Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú 0,5 – 1,5 hodiny od užitia dávky. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a pri 160 mg bola 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu s redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Po 3 hodinách od podania telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC spôsobilo pokles terapeutickej účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme.

**Amlodipín:** Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín od užitia dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

**Hydrochlórtiazid:** Po perorálnom podaní Tolvecama sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť približne 60 %.

### Distribúcia

*Telmisartan* sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), zväčša na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

*Amlodipín*: Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukázali, že sa cirkulujúci amlodipín viaže na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

*Hydrochlórtiazid* sa viaže zo 68 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformácia

*Telmisartan* sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej molekuly je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke <sup>14</sup>C-značeného telmisartanu predstavuje glukuronid asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme.

Izoenzy my cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

*Amlodipín*: Plazmatický eliminačný polčas je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu jedenkrát denne.

*Hydrochlórtiazid* sa u ľudí nemetabolizuje.

### Eliminácia

*Telmisartan*: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní <sup>14</sup>C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou cestou biliárnej exkrécie. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo.

Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

*Amlodipín* sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

*Hydrochlórtiazid* sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250 – 300 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

### Linearita/nelinearita

*Telmisartan*: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna v dávkach 20 mg – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií ( $C_{max}$  a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

*Amlodipín* a *hydrochlórtiazid* vykazujú lineárnu farmakokinetiku.

### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

#### Starší ľudia

U osôb mladších < 65 rokov a starších ľudí sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladších ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má u starších ľudí klesajúcu tendenciu, čo vedie k zväčšeniu AUC a predĺženiu polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

#### Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2 – 3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaníach sa však u žien nepozoroval signifikantý nárast v odpovedi krvného tlaku alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania.

U žien bol trend k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlórtiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

#### Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min,

v priemere približne 50 ml/min) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlórtiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol počas vylučovania hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie AUC o približne 40 – 60 %.

#### Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach medzi 1,25 mg a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol Cl/F 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### ***Súvisiace s telmisartanom a hydrochlórtiazidom***

V predklinických štúdiách bezpečnosti so súbežným podávaním telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom expozícia dávkam porovnateľným s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolala žiadne iné nálezy, ako boli pozorované pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptorov angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny a kreatinín v krvi), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou roztoku chloridu sodného a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia renálnych tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologických účinkov telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, avšak pri toxických dávkach telmisartanu bol pozorovaný vplyv na postnatálny vývoj potomkov, ako sú nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita ani relevantná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* po podávaní telmisartanu a tiež žiadny dôkaz karcinogenity u potkanov a myší.

Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod pozri časť 4.6.

#### ***Súvisiace s amlodipínom***

##### *Reprodukčná toxikológia*

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie 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 fertility*

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 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/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho podporných buniek.

### *Karcinogenéza, mutagenéza*

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

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

\*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

povidón K30  
hydroxid sodný  
laktóza, monohydrát  
meglumín  
krospovidón  
celulóza, mikrokryštalická  
stearyl-fumarát sodný  
škrob, predželatinovaný  
karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A)  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
oxid železitý, žltý (E172) – len v 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg a 80 mg/10 mg/25 mg  
oxid železitý, červený (E172) – len v 80 mg/5 mg/12,5 mg a 80 mg/10 mg/12,5 mg

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister OPA/Alu/PVC//Alu: 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tabliet v škatuľke.  
Blister OPA/Alu/PVC//Alu, kalendárne balenie: 28, 56 a 84 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/0093/24-S

Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/0094/24-S

Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety: 58/0095/24-S

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety: 58/0096/24-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. apríl 2024

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).