

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yrtenex 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu (telmisartan) a 10 mg amlodipinu (amlodipine) (ve formě amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem: sodík.

Jedna tableta obsahuje 3,86 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Dvouvrstvé tablety, bílé až téměř bílé na jedné straně a žluté na druhé straně, akceptovatelné drobné skvrny na žluté straně, oválné (14,7 – 15,3 mm x 7,0 – 7,6 mm), bikonvexní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba

Přípravek Yrtenex 80 mg/10 mg je indikován u dospělých, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Yrtenex 40 mg/10 mg nebo přípravkem Yrtenex 80 mg/5 mg.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových tablet, mohou místo toho užívat tablety přípravku Yrtenex, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipinu denně. Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

Souběžné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, jelikož biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná léčba

Přípravek Yrtenex 80 mg/10 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Yrtenex 40 mg/10 mg nebo přípravkem Yrtenex 80 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci dávek se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu přípravkem Yrtenex 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Yrtenex, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů. U starších pacientů se doporučuje běžný režim podávání dávek amlodipinu, avšak při zvyšování dávky je potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na hemodialýze jsou k dispozici omezené zkušenosti. U těchto pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, jelikož amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný (viz také bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba úpravy dávkování.

Porucha funkce jater

Přípravek Yrtenex je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba telmisartan/amlodipin podávat s opatrností. U telmisartanu dávka nemá překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Yrtenex lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Yrtenex s trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových cest a těžká porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Souběžné užívání telmisartanu/amlodipinu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit alternativní způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučových cest nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu se má proto zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat s opatrností. Telmisartan/amlopidin je proto u těchto pacientů třeba podávat s opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlopidin, se doporučuje pravidelné sledování hladin draslíku a kreatininu v séru. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlopidinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

U pacientů s poklesem objemu tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají korigovat ještě před podáním telmisartanu. Pokud se po podání telmisartanu/amlopidinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptoru angiotenzinu II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba léčivými přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání telmisartanu/amlodipinu u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo během jednoho měsíce po něm.

Pacienti se srdečním selháním

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy třeba léčit s opatrností.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s městnavým srdečním selháním používat s opatrností, jelikož mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit odpovídající sledování hladiny glukózy v krvi, a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s renální insuficiencí, u diabetických pacientů, u pacientů souběžně léčených jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s interkurentními příhodami.

Před zvážením souběžného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je třeba zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvážit, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (> 70 let)
- Kombinace s jedním nebo více dalšími léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, blokátory receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto pacientů má být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Starší pacienti

Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Ischemická choroba srdeční

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených blokátory receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení blokátorů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Pokud je intestinální angioedém diagnostikován, léčba

telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace dávek nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce související s kombinací

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Souběžné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen souběžným podáváním jiných antihypertenzních léčivých přípravků.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně tohoto léčivého přípravku: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Souběžné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku

Blokátory receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky pro suplementaci draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich souběžné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat s opatrností a za častých kontrol hladiny draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při souběžném podávání lithia s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s blokátory receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Jiná antihypertenziva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Data z klinických hodnocení ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích příhod, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Souběžné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID)

NSAID (kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých režimech podávání dávek, inhibitory COX-2 a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít souběžné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení této kombinované terapie a také v pravidelných intervalech během ní.

Ramipril

V jedné studii vedlo souběžné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5násobnému zvýšení hodnot AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Souběžné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při souběžném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Souběžné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitorů proteáz, azolových antimykotik, makrolidů, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamilu nebo diltiazemu) může způsobit významné zvýšení expozice amlodipinu a následné zvýšení rizika hypotenze. Klinické projevy těchto FK variant mohou být výraznější u starších pacientů. Proto může být nutné klinické sledování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí jak během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), tak po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu pozorována letální fibrilace síní a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje, aby se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie nepodávaly souběžně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení účinků způsobujících pokles krevního tlaku.

Souběžné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu v různé výši (průměrně o 0 % - 40 %). U pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu, a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

Inhibitory mechanistického cíle rapamycinu (mTOR)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin

Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto má být dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, limitována na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

S telmisartanem/amlodipinem nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé, malý nárůst rizika však nelze vyloučit. Přestože neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat podobné riziko. Pokud pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit alternativní způsob léčby.

Je známo, že expozice blokátorům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u člověka k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici blokátorům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojené děti, jejichž matky užívaly blokátory receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány z důvodu hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Kojení

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství, které z dávky podané matce přejde do kojeného dítěte, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % s maximem 15 %. Účinek amlodipinu na kojené dítě není známý.

Jelikož nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu v období kojení, podávání telmisartanu/amlodipinu se nedoporučuje a v období kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším ověřeným bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou fertilitu.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Klinické údaje o potenciálním vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je nutno mít na paměti, že při antihypertenzní léčbě se může někdy vyskytnout synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Pokud pacienti pocítují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závrať a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ na 1 000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin), mohou být potenciálně nežádoucími účinky také u telmisartanu/amlodipinu, přestože nebyly pozorovány v klinických hodnoceních nebo v postmarketingu.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost a snášenlivost telmisartanu/amlodipinu byly hodnoceny v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3 500 pacienty, z nichž více než 2 500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Yrtenex	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepsy včetně fatálních případů ¹	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Méně časté		anemie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů), hyponatremie	
Velmi vzácné			hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, insomnie		zmatenost
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Časté	závrať		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom, hypertonie
<i>Poruchy oka</i>			
Časté			porucha zraku (včetně diplopie)
Méně časté			postižení zraku
Vzácné		porucha zraku	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
Méně časté	vertigo		tinitus
<i>Srdeční poruchy</i>			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní

<i>Cévní poruchy</i>			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí		
Velmi vzácné			vaskulitida
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní onemocnění ³		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
Časté			změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
Méně časté	bolest břicha, průjem, nauzea	flatulence	
Vzácné	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie, sucho v ústech	žaludeční potíže	
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní porucha ²	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, hyperhidróza
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně fatálních případů), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, fotosenzitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			
Časté			otok kotníků
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohou), myalgie		
Vzácné	bolest zad, bolest končetin (bolest nohou)	bolest šlach (příznaky podobné tendinitidě)	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			
Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	porucha močení, polakisurie
Vzácné	nykturie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			
Méně časté	erektální dysfunkce		gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudi, únava, edém		bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění podobné chřipce	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšená hladina jaterních enzymů	zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti
Vzácné	zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu	

¹: tato příhoda může být náhodným nálezem nebo spojená s dosud neznámým mechanismem.

²: většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z doby po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³: případy intersticiálního plicního onemocnění (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie) byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intestinální angioedém

Po užití blokátorů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že známky a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protrahovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Jako následek předávkování amlodipinem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje ventilační podporu. Precipitačními faktory mohou být opatření při časně resuscitaci (včetně přetížení tekutinami) k udržení perfuze a srdečního výdeje.

Léčba

Pacient má být pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem. Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je třeba zavést podpůrnou léčbu.

Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. V některých případech může být přínosný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotensin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů; ATC kód: C09DB04.

Telmisartan/amlodipin kombinuje dvě antihypertenzní složky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: telmisartan, blokátor receptoru angiotenzinu II a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu, amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Telmisartan/amlodipin užívaný jednou denně snižuje efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický blokátor receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu. Telmisartan se selektivně váže na receptor AT₁. Vazba má dlouhodobý charakter.

Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u člověka plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává po dobu 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu se v průběhu tří hodin postupně začne projevovat antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek přetrvává trvale po dobu 24 hodin po podání dávky přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. V klinických studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot, které byly konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou v tomto aspektu jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Přispění diuretického a natriuretického účinku léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určeno. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických hodnoceních porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalaprilem, hydrochlorothiazidem a lisinoprilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou beze známek vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických hodnoceních přímo srovnávajících tyto dvě antihypertenzní léčby.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (*ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* a *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) bylo hodnoceno užívání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, zatímco v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II, proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak v poloze vleže na zádech i v poloze ve stoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolovaná klinická hodnocení založená na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřenému prostřednictvím tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a inhibitory ACE ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity při srdečním selhání.

V pokračovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů, naznačujících základní ischemické onemocnění, užívajících stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované faktoriální studii s paralelními skupinami u 1 461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg) vedla léčba každou kombinovanou dávkou kombinace telmisartan/amlodipin k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami.

Kombinace telmisartan/amlodipin vykázala s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou upraveny podle výchozího stavu a země.

Většina antihypertenzního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie. V podskupině 1 050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1 097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, kteří nebyli adekvátně kompenzováni amlodipinem v dávce 5 mg, telmisartan/amlodipin (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg při amlodipinu 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %, v tomto pořadí).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, kombinaci telmisartan/amlodipin (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení diastolického a systolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek kombinace telmisartan/amlodipin udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným kombinací telmisartan/amlodipin 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky telmisartanu/amlodipinu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků s kombinací telmisartan/amlodipin v programu klinických hodnocení byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať, viz také bod 4.8. Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých složek telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody, vztahující se k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali telmisartan/amlodipin, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. V hodnocení s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u kombinace telmisartan/amlodipin 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u kombinace telmisartan/amlodipin 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro dávky 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzní účinek telmisartanu/amlodipinu byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Kombinace telmisartan/amlodipin nebyla studována v žádné jiné populaci pacientů než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s telmisartanem/amlodipinem u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace dávek

Rychlost a míra absorpce kombinace telmisartan/amlodipin jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě jednotlivých tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, avšak vstřebané množství kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu je přibližně 50 %. Pokud se telmisartan podává s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do zhruba 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (> 99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein.

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plazmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou neúměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a intravenózním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je < 1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1 000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1 500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. Močí se vylučuje 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení hodnoty AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou neúměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk do 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích telmisartanu, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a hodnotami AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších subjektů. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace telmisartanu v plazmě. U pacientů s renální insuficiencí podstupujících dialýzu však byly

pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u subjektů s renální insuficiencí do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100 %. Poločas eliminace telmisartanu se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snížena a důsledkem je nárůst hodnoty AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, nebylo u této kombinace očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány hladiny dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace dávek jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst močoviny a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. U psů byla pozorována dilatace a atrofie renálních tubulů. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak blokátorů receptorů angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáváním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších blokátorů receptorů angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak při toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

Studie *in vitro* neprokázaly mutagení a relevantní klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán karcinogenní účinek u potkanů a myši.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši ukázaly, že po podání dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg, docházelo k opoždění vrhu, delšímu trvání vrhu a snížené době přežití mláďat.

Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených perorálně amlodipin-maleátem (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spáření) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u člověka ve výši 10 mg/den na základě mg/m²). V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům po dobu 30 dnů podáván amlodipin-besilát v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a rovněž snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutogeneze

Potkani a myši, jimž byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let, a to v koncentracích vypočtených tak, aby se dosáhlo výše denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali žádné

známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m², u potkanů dvojnásobek této dávky*) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů.

Ve studiích mutagenity nebyly zjištěny žádné účinky související s přípravkem ani na úrovni genů, ani na úrovni chromozomů.

*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný

Meglumin

Povidon K 25

Žlutý oxid železitý (E 172)

Mannitol

Mikrokrytalická celulóza

Krosopovidon

Magnesium-stearát

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

14, 28, 30, 56, 90, 98 tablet v Al/OPA/Al/PVC fóliovém blistru a krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Farmaprojects S.A.U.

Calle Provença 392, 6 Planta

08025 Barcelona

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/538/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 4. 2026