Sp. zn. sukls288925/2020, sukls288926/2020, sukls288927/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg tablety
Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg tablety
Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).
Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).
Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg
Dvojvrstvé tablety bílé nebo téměř bílé z jedné strany a růžové z druhé strany, na růžové straně s možnými skvrnkami, podlouhlé, bikonvexní, o velikosti přibližně 12 x 6 mm.

Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg
Dvojvrstvé tablety bílé nebo téměř bílé z jedné strany a růžové z druhé strany, na růžové straně s možnými skvrnkami, podlouhlé, bikonvexní, o velikosti přibližně 15 x 7 mm.

Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/10 mg
Dvojvrstvé tablety bílé nebo téměř bílé z jedné strany a žluté z druhé strany, na žluté straně s možnými skvrnkami, podlouhlé, bikonvexní, o velikosti přibližně 15 x 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg tablety je indikován u dospělých, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 5 mg.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg tablety je indikován u dospělých, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/10 mg tablety je indikován u dospělých, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg.

Substituční léčba
Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Telmisartan/Amlodipin Teva, 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 přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

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

Přídavná terapie
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 5 mg.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg tablety lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Telmisartan/Amlodipin Teva 40 mg/5 mg.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/10 mg tablety lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Telmisartan/Amlodipin Teva 80 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné 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 tabletami přípravku Telmisartan/Amlodipin Teva 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 Telmisartan/Amlodipin Teva, 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 dávkovací režim amlodipinu, při zvyšování dávky je však potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).
U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater
Podávání přípravku Telmisartan/Amlodipin Teva je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).
U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutno telmisartan/amlodipin podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu nemá dávka překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.
Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
Perorální podání.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva spolu s dostatečným množstvím 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 žlučovodů a závažná 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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství
Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II 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. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater
Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance.
U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Podávání amlodipinu se proto má zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat opatrně. Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie
U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních 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 ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání telmisartanu/amlodipinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci

krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že současné 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 receptorů pro angiotenzin 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 současně 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 (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus
Pacienti s primárním hyperaldosteronismem 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 při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně 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 v průběhu jednoho měsíce po něm.

Pacienti se srdečním selháním
V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem byla u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy nutno léčit opatrně.
Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s městnavým srdečním selháním používat opatrně, protože 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 nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu 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 poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.
Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:
- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více 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, kalium šetřící

diuretika, ACE inhibitory, antagonisté 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 (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischémii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

Starší pacienti
Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

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

Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva obsahuje 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 vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce související s kombinací
Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky
Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

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 přípravku: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)
Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík
Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty 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 studií 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 účinků, 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).

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)
NSAID (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů 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 velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

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

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin
Při současném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4
Současné 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 variací mohou být výraznější u starších pacientů. Může tedy být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4
Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a 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 současně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva
Podávání přípravku Telmisartan/Amlodipin Teva 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.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus
Při současném užívání takrolimu s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu u pacienta léčeného 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 ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0 % - 40 %). U pacientů po transplantaci ledviny 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 současném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin
Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být 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 antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů 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 ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí 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 vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.
Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (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 je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.
Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení, podávání telmisartanu/amlodipinu se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším 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 plodnost.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Co se týče potenciálních účinků amlodipinu na plodnost, nejsou klinické údaje dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí plodnost (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. Pacienti mají být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin) mohou mít potenciálně nežádoucí účinek i u kombinace telmisartan/amlodipin, přestože nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce
Bezpečnost a snášenlivost telmisartanu/amlodipinu byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla:
velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů	**Referenční produkt obsahující telmisartan/ amlodipin**	**Telmisartan**	**Amlodipin**
Infekce a infestace			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepse včetně případů vedoucích k úmrtí[1]	
Poruchy krve a lymfatického systému			
Méně časté		anémie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů)	
Velmi vzácné			hyperglykemie
Psychiatrické poruchy			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, insomnie		zmatenost
Poruchy nervového systému			
Časté	závratě		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom, hypertonie

Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (včetně diplopie)
Méně časté			poruchy zraku
Vzácné		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Méně časté	vertigo		tinitus
Srdeční poruchy			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
Cévní poruchy			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly		
Velmi vzácné			vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní onemocnění[3]		
Gastrointestinální poruchy			
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 nevolnost	
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy[2]	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení hladiny jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, fotosensitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Časté			otok kotníků
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie		
Vzácné	bolest zad, bolest končetin (bolest nohou)	bolest šlach (příznaky podobné zánětu šlach)	
Poruchy ledvin a močových cest			

Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšení hladiny jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hladiny hemoglobinu	

[1]: tento nežádoucí účinek může být náhodný nález nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

[2]: většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem 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.

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 na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky
Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, 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.

Léčba
Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. 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 předávkovaní 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 nutno zavést podpůrnou léčbu.
Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, blokátory receptoru pro angiotenzin II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin.
Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.
Přípravek Telmisartan/Amlodipin Teva a užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan
Telmisartan je specifický antagonista receptoru angiotenzinu II (typ AT_1) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT_1, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT_1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT_2 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 lidí 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 lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

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

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích 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 bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

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 podávání 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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.
V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale 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 angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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 inhibitorem 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 zvýšení 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 antagonista kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního 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 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 amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje 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 vzestup 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 kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření 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 ACE inhibitory 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, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/Amlodipin
V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s lehkou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥95 a ≤119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou referenčního přípravku obsahující telmisartan/amlodipin k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Referenční přípravek obsahující telmisartan/amlodipin vykázal 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 přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.
V podskupině 1050 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 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, referenční přípravek obsahující 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 pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 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 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, referenční přípravek obsahující 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 systolického a diastolického 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 referenční přípravku obsahující telmisartan/amlodipin udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným referenčním přípravkem obsahující telmisartan/amlodipin 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky referenčního přípravku obsahující telmisartan/amlodipin na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků referenčního přípravku obsahující telmisartan/amlodipin v programu klinických studií 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 komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali referenční přípravek obsahující telmisartan/amlodipin, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku obsahující telmisartan/amlodipin 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u referenčního přípravku obsahující 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 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek referenčního přípravku obsahující telmisartan/amlodipin byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Referenční léčivý přípravek obsahující telmisartan/amlodipin nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární 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 referenčním přípravkem obsahujícím telmisartan/amlodipin u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace
Rychlost a míra absorpce přípravku obsahujícího kombinaci telmisartan/amlodipin v tabletě jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

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

Biotransformace
Telmisartan je metabolizován 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 nerovnoměrně s dávkou. V doporučovaných dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak 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 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 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. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita
Nepředpokládá se, že by malé snížení 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 nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk pod 18 let)
Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví
Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a 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 jedinců. 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, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností 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 se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snížená a důsledkem je nárůst 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, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány 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 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 dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním 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 antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.
Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.
Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie
Reprodukční studie u potkanů a myší 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 amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m^2).
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, mutageneze
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 karcinogenicity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m^2, 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 hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg
Červený oxid železitý (E172)
80 mg/10 mg
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Manitol
Meglumin
Povidon K 25
Bezvodý koloidní oxid křemičitý
Hydroxid sodný
Předbobtnalý kukuřičný škrob

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tablet v Al/OPA/Al/PVC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B. V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

40 mg/5 mg: 58/438/20-C
80 mg/5 mg: 58/439/20-C
80 mg/10 mg 58/440/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

28. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 4. 2022