SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Teldipin 40 mg/5 mg tablety
Teldipin 40 mg/10 mg tablety
Teldipin 80 mg/5 mg tablety
Teldipin 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Teldipin 40 mg/5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Teldipin 40 mg/10 mg tablety
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Teldipin 40 mg/5 mg: svetlohnedožlté, okrúhle, bikonvexné tablety s možnými bledšími alebo tmavšími bodkami s označením N1 na jednej strane. Rozmery tablety: priemer približne 9 mm.

Teldipin 40 mg/10 mg: svetlooranžové, okrúhle, bikonvexné tablety s možnými bledšími alebo tmavšími bodkami s označením N2 na jednej strane. Rozmery tablety: priemer približne 9 mm.

Teldipin 80 mg/5 mg: svetlooranžové, oválne, bikonvexné tablety s možnými bledšími alebo tmavšími bodkami s označením N3 na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka približne 17 mm.

Teldipin 80 mg/10 mg: svetlohnedožlté, oválne, bikonvexné tablety s možnými bledšími alebo tmavšími bodkami s označením N4 na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka približne 17 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teldipin je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie pacientom, ktorých krvný tlak je už kontrolovaný telmisartanom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Teldipinu je 1 tableta denne.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Teldipin majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívanými v rovnakom čase. Dávka Teldipinu má byť určená na základe dávok jednotlivých zložiek kombinácie užívaných v čase zmeny liečby.

Maximálna denná dávka amlodipínu je 10 mg a maximálna denná dávka telmisartanu je 80 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania, ale pri zvyšovaní dávky je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo na hemodialýze sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pre týchto pacientov sa odporúča nižšia začiatočná dávka telmisartanu 20 mg (pozri časť 4.4).
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa opatrnosť, pretože amlodipín a telmisartan nie sú dialyzovateľné. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemofiltráciou.

Porucha funkcie pečene
Teldipin je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene neboli stanovené odporúčania pre dávkovanie, preto sa má Teldipin podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu u týchto pacientov nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

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

Spôsob podávania

Teldipin sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Teldipin sa odporúča užívať s dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Súbežné užívanie Teldipinu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intestinálny angioedém
U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení blokátorov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Gravidita
Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene
Teldipin sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu.
Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené.
Teldipin sa má preto používať len s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky
Ak sa telmisartan/amlodipín používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním kombinácie telmisartan/amlodipín pacientom s nedávnou transplantáciou obličky.
Amlodipín a telmisartan nie sú dialyzovateľné.

Intravaskulárna hypovolémia
U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Tieto stavy sa musia pred podávaním telmisartanu/amlodipínu upraviť. Objemová a/alebo sodíková deplécia sa má upraviť ešte pred podávaním telmisartanu/amlodipínu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne monitorovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón
U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém ako

je telmisartan, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

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

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia
Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Zlyhávanie srdca
Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (triedy NYHA III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

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

Hyperkaliémia
Používanie liekov ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších ľudí, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

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

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:
- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (> 70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi ovplyvňujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady soli s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, blokátory receptorov angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna končatinová ischémia, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Etnické rozdiely
Ako sa pozorovalo pri inhibítoroch ACE, telmisartan a iné blokátory receptorov angiotenzínu II sú zjavne menej účinné v znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ostatných rás, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkorenínových stavov v čiernej populácii s hypertenziou.

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

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s telmisartanom

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

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

Výskyt hyperkaliémie závisí od pridružených rizikových faktorov. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených liečebných kombinácií. Riziko je obzvlášť vysoké pri kombinácii s draslík šetriacimi diuretikami a pri kombinácii s náhradami solí s obsahom draslíka. Napríklad kombinácia s ACE inhibítormi alebo NSAID predstavuje nižšie riziko za predpokladu prísneho dodržania odporúčaní pre používanie.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká a doplnky draslíka
Blokátory receptorov angiotenzínu II, ako je telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka môžu viesť k signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať veľmi opatrne a má sa pravidelne monitorovať draslík v sére.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátormi receptorov angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidové protizápalové lieky (*Non-steroidal anti-inflammatory medicines,* NSAID)
NSAID (t. j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkových režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu oslabiť antihypertenzný účinok blokátorov receptorov angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek), súbežné podávanie blokátorov receptorov angiotenzínu II a liečiv inhibujúcich cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať veľmi opatrne, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

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

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

Pri súbežnom používaní treba vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva
Hypotenzný účinok telmisartanu sa môže zosilniť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

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

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

Kortikosteroidy (systémové použitie)
Oslabenie antihypertenzného účinku.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

CYP3A4 inhibítory
Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže spôsobiť výrazný nárast expozície amlodipínu, čo vedie k zvýšeniu rizika hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických (FK) zmien môže byť výraznejší u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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

Grapefruit a grapefruitová šťava
Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo s grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože môže u niektorých pacientov zvýšiť biologickú dostupnosť s následkom silnejšieho hypotenzného účinku.

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

Účinky amlodipínu na iné lieky

Iné antihypertenzíva
Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s hypotenznými účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

Takrolimus
Existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s amlodipínom, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientovi liečenému takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Teldipin sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časti 4.4).

Teldipin je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity pre zložku telmisartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe blokátormi receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhávanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k expozícii účinku blokátorov receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.
Dojčatá, ktorých matky užívali blokátory receptorov angiotenzínu II, majú byť starostlivo sledované pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Dojčenie
Teldipin sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Telmisartan
Nie sú dostupné žiadne informácie o používaní telmisartanu počas dojčenia.

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

Fertilita

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teldipin má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhe strojov je potrebné vziať do úvahy, že pri užívaní antihypertenzív, ako je Teldipin, sa môže príležitostne objaviť synkopa alebo vertigo.
Ak majú pacienti užívajúci amlodipín závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, schopnosť reagovať môže byť narušená. Preto sa odporúča opatrnosť najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie boli zozbierané z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z postmarketingových hlásení. Zoznam tiež zohľadňuje závažné nežiaduce

reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby hlásených z troch dlhodobých klinických skúšaní zahŕňajúcich 21 642 pacientov liečených telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity počas šiestich rokov.

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

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke:
Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

MedDRA Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce účinky**	**Frekvencia**	
		Amlodipín	**Telmisartan**
Infekcie a nákazy	infekcie močových ciest, cystitída, infekcie horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy	-	menej časté
	sepsa vrátane fatálneho následku[1]	-	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	-	menej časté
	eozinofília	-	zriedkavé
	trombocytopénia	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	leukocytopénia	veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia, precitlivenosť	-	zriedkavé
	alergické reakcie	veľmi zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia	-	menej časté
	hypoglykémia (u diabetikov)	-	zriedkavé
	hyperglykémia	veľmi zriedkavé	-
	hyponatriémia	-	zriedkavé
Psychiatrické poruchy	nespavosť, depresia	menej časté	menej časté
	zmeny nálady	menej časté	-
	úzkosť	menej časté	zriedkavé
	zmätenosť	zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	somnolencia	časté	zriedkavé
	závrat	časté	menej časté
	bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	časté	-
	tremor, dysgeúzia, hypestézia, parestézia	menej časté	-
	synkopa	menej časté	menej časté
	hypertonia, periférna neuropatia	veľmi zriedkavé	-
	extrapyramídová porucha	neznáme	-
Poruchy oka	zhoršenie zraku (vrátane diplopie)	časté	zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	menej časté	-
	vertigo	-	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	časté	-
	bradykardia	menej časté	menej časté
	tachykardia	-	zriedkavé
	arytmia (vrátane komorovej tachykardie a predsieňovej fibrilácie)	menej časté	-
	infarkt myokardu	veľmi zriedkavé	-
Poruchy ciev	návaly horúčavy	časté	-
	hypotenzia	menej časté	menej časté[2]
	ortostatická hypotenzia	-	menej časté

	vaskulitída	veľmi zriedkavé	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	časté	menej časté
	rinitída	menej časté	-
	kašeľ	menej časté	menej časté
	intersticiálne ochorenie pľúc[4]	-	veľmi zriedkavé[4]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy), nevoľnosť	časté	-
	bolesť brucha, dyspepsia	časté	menej časté
	hnačka, flatulencia	-	menej časté
	vracanie	menej časté	menej časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé
	abdominálny dyskomfort, dysgeúzia	-	zriedkavé
	pankreatitída, gastritída, hyperplázia ďasien	veľmi zriedkavé	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída	veľmi zriedkavé	-
	abnormálna funkcia pečene/poruchy pečene[3]	-	zriedkavé[3]
	žltačka	veľmi zriedkavé	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	veľmi zriedkavé*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	urtikária	menej časté	zriedkavé
	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, exantém	menej časté	-
	pruritus, vyrážka	menej časté	menej časté
	hyperhidróza	menej časté	menej časté
	multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita	veľmi zriedkavé	-
	ekzém, erytém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka	-	zriedkavé
	Angioedém (vrátane fatálneho výsledku)	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	opuch článku, svalové kŕče	časté	-
	myalgia	menej časté	menej časté
	bolesť chrbta (napr. ischias)	menej časté	menej časté
	artralgia	menej časté	zriedkavé
	svalové spazmy	-	menej časté
	bolesť v končatinách, bolesť šliach (príznaky podobné tendonitíde)	-	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho poškodenia obličiek)	-	menej časté
	porucha močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia	menej časté	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia, gynekomastia	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém	veľmi časté	-
	únava	časté	-
	asténia (slabosť)	časté	menej časté
	bolesť na hrudníku	menej časté	menej časté
	celková nevoľnosť, bolesť	menej časté	-
	ochorenie podobné chrípke	-	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	nárast hmotnosti, pokles hmotnosti	menej časté	-
	zvýšenie kreatinínu v krvi	-	menej časté
	pokles hemoglobínu, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	-	zriedkavé

[1, 2, 3, 4]: pre ďalší opis pozri časť *„Opis vybraných nežiaducich reakcií“*
*najčastejšie v súvislosti s cholestázou

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hypotenzia
Táto nežiaduca reakcia sa hlásila ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom liečených telmisartanom pridaným nad rámec štandardnej liečby na zníženie kardiovaskulárnej morbidity.

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

Intersticiálne ochorenie pľúc
Prípady intersticiálneho ochorenia pľúc boli hlásené po uvedení lieku na trh v časovej súvislosti s užívaním telmisartanu. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

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

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

4.9 Predávkovanie

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa predávkovania u ľudí.

Príznaky
Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom boli hypotenzia a tachykardia; tiež bola hlásená bradykardia, závrat, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek.
Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že výrazné predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia ústiaca až do šoku s fatálnym koncom.
Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu.
Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

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

Podanie vazokonstrikčnej látky môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že neexistuje žiadna kontraindikácia jej použitia. Na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov môže byť prospešné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.
Keďže sa amlodipín silno viaže na proteíny, dialýza pravdepodobne nebude prospešná.
Telmisartan sa tiež nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, blokátory angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Telmisartan

Mechanizmus účinku
Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický blokátor receptorov angiotenzínu II (typ AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na AT_1 subtype receptorov, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú aktivitu na AT_1 receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 a iným menej typickým AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva zosilnie nežiaducich účinkov sprostredkovaných bradykinínom.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach.
Je zrejmý vzťah dávky a času do návratu k východiskovým hodnotám systolického tlaku krvi (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického tlaku krvi (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje oba systolický, ako aj diastolický tlak krvi bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Podiel diuretického a natriuretického účinku lieku na jeho hypotenznom účinku je ešte potrebné definovať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv z iných tried antihypertenzív (bola preukázaná v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez prejavov *„rebound efektu“* hypertenzie.

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

Kardiovaskulárna prevencia
ONTARGET štúdia (***ON****going* ***T****elmisartan* ***A****lone and in Combination with* ***R****amipril* ***G****lobal* ***E****ndpoint* ***T****rial*) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu s ramiprilom na kardiovaskulárne ukazovatele u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s anamnézou ochorenia koronárnych artérií, mozgovej príhody, TIA (tranzitórneho ischemického ataku), periférneho arteriálneho ochorenia alebo diabetu mellitus 2. typu sprevádzaného prejavmi poškodenia cieľových orgánov (t. j. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), čo je populácia pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledovných liečebných skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg s ramiprilom 10 mg (n = 8 502) a následne boli sledovaní priemerne počas obdobia 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobnú účinnosť ako ramipril v znižovaní primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie pre kongestívne zlyhávanie srdca. Incidencia primárneho ukazovateľa bola podobná v skupine liečenej telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Pomer rizika pre telmisartan verzus ramipril bol 1,01 (97,5 % IS 0,93 – 1,10; p (non-inferiority) = 0,0019 pri hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % medzi pacientmi liečenými telmisartanom a 11,8 % ramiprilom.

Pri telmisartane bola zistená podobná účinnosť ako pri ramiprile v predšpecifikovaných sekundárnych cieľových ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody [0,99 (97,5 % IS 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], v primárnych cieľových ukazovateľoch referenčnej štúdie HOPE (*The* ***H****eart* ***O****utcomes* ***P****revention* ***E****valuation Study*), ktorá predtým skúmala účinok ramiprilu v porovnaní s placebom.

V TRANSCEND štúdii boli randomizovali pacienti netolerujúci ACEI na základe podobných vstupných kritérií ako v ONTARGET štúdii do skupiny telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba pridané navyše ku štandardnej liečbe. Priemerné trvanie pokračujúceho sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v incidencii primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa (zloženého z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie pre kongestívne zlyhávanie srdca [15,7 % v skupine telmisartanu a 17,0 % v skupine placeba s pomerom rizika 0,92 (95 % IS 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Zistil sa prínos telmisartanu oproti placebu v predšpecifikovaných sekundárnych cieľových ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálnom infarkte myokardu a nefatálnej mozgovej príhode [0,87 (95 % IS 0,76 – 1,00; p = 0,048)]. Nezistil sa žiadny prínos v kardiovaskulárnej mortalite (pomer rizika 1,03; 95 % IS 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém boli menej často hlásené u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, zatiaľ čo hypotenzia bola častejšie hlásená pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepridala žiadny ďalší benefit prevyšujúci samotný ramipril alebo telmisartan. Kardiovaskulárna mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli numericky vyššie pri kombinácii. Navyše bol v skupine s kombináciou signifikantne vyšší výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy. Preto sa neodporúča použitie kombinácie telmisartanu s ramiprilom v tejto populácii.

V klinickom skúšaní PRoFESS (**P**revention **R**egimen **F**or **E**ffectively avoiding **S**econd **S**trokes) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane oproti placebu zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % verzus 0,49 % [RR 1,43 (95 % IS 1,00 – 2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) oproti pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % IS 1,14 – 3,76)]. Pozorovaná

zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s užívaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.
Štúdia ONTARGET bola uskutočnená u pacientov s anamnézou kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.
Štúdia VA NEPHRON-D bola uskutočnená u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. V týchto štúdiách sa nepreukázal významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, ale v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.
Preto pacienti s diabetickou nefropatiou nesmú užívať súbežne inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.
Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo blokátor vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkých svalov ciev a srdcového svalu.

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

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tak znižuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, tieto nižšie nároky na srdce znižujú spotrebu energie myokardom a potrebu kyslíka.

2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pektoris).

U pacientov s hypertenziou zabezpečuje dávkovanie jedenkrát denne klinicky signifikantné zníženie tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pektoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas fyzickej záťaže, časový interval do vzniku anginóznych ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych záchvatov aj potrebu užívania tabliet nitroglycerínu.

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

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (*Coronary artery Disease*, CAD)
Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (***C**omparison of **Am**lodipine vs. **E**nalapril to **L**imit **O**ccurrences of **T**hrombosis*, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10 – 20 mg a 655 pacientov dostávalo placebo, navyše ku štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že pri liečbe amlodipínom bolo u pacientov s CAD zaznamenaných menej hospitalizácií z dôvodu angíny a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT

	Výskyt kardiovaskulárnych príhod Počet (%)			amlodipín verzus placebo	
Výsledky	amlodipín	placebo	enalapril	Pomer rizika (95 % IS)	*P* hodnota
Primárny cieľový ukazovateľ					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

Skratky: CHF – kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure); IS – interval spoľahlivosti; IM – infarkt myokardu; TIA– tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca
Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania s použitím záťažových testov u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA II – IV ukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli hodnotení pacienti so zlyhávaním srdca triedy NYHA III – IV užívajúci digoxín, diuretikum a inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázali, že amlodipín nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity u pacientov so zlyhávaním srdca.

V pokračujúcej („follow-up“) placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE 2) s dlhodobým sledovaním pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach inhibítorov ACE, náprstníkových glykozidov a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tejto populácii bol amlodipín spojený s vyšším výskytom pľúcneho edému.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)
Randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikového

kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórtalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (*Coronary Heart Disease*, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo mozgovej mŕtvice (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú na elektrokardiograme alebo echokardiograficky (20,9 %), súčasné fajčenie cigariet (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z fatálnej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórtalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych cieľových ukazovateľov bol výskyt zlyhávania srdca (zložka kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) signifikantne vyšší v skupine amlodipínu oproti skupine chlórtalidónu (10,2 % verzus 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25 - 1,52] p < 0,001. Nebol však žiadny signifikantný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórtalidónom. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Telmisartan

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Starší ľudia
Farmakokinetika telmisartanu sa nelíši u starších ľudí od mladších ako 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sú dialyzovaní, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa rozsiahlo viaže na proteíny plazmy u pacientov s renálnou insuficienciou a nedá sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas je u pacientov s poruchou funkcie obličiek nezmenený.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Eliminačný polčas je u pacientov s poruchou funkcie pečene nezmenený.

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na proteíny plazmy
Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne medzi 6 – 12 hodinami od užitia dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozmedzí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na proteíny plazmy.
Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

Biotransformácia/eliminácia
Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej molekuly a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene
K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečeňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k dlhšiemu biologickému polčasu a zväčšeniu plochy pod krivkou (area under curve, AUC) približne o 40 – 60 %.

Starší ľudia
Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladších ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a eliminačný polčas u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca boli v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek v skúmanej skupine pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Telmisartan
V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom spôsobili pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšenie dusíka močoviny v krvi a kreatinínu), ako aj zvýšenie sérového draslíka. Pri psoch bola pozorovaná dilatácia a atrofia obličkových tubulov.

Pri potkanoch a psoch sa zaznamenali lézie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu II, sa predišlo perorálnou náhradou soli.

Pri oboch druhoch sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, tiež ako skupinový účinok inhibítorov ACE a blokátorov receptorov angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

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

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita pri potkanoch a myšiach.

Neboli pozorované žiadne účinky telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí v prepočte na mg/kg.

Poškodenie fertility
Nebol pozorovaný účinok na fertilitu potkanov liečených perorálne amlodipínium-maleátom (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg amlodipínu/kg/deň (približne 10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg/deň v prepočte na mg/m^2 povrchu).
V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínium-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí v prepočte mg/kg, bol v plazme zistený pokles folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj pokles hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
Potkany a myši liečené amlodipínom v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nevykazovali žiadne znaky karcinogenity. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg v prepočte mg/m^2 povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, nie však pre potkany.

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

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón K30
hydroxid sodný
manitol
mikrokryštalická celulóza
meglumín
sodná soľ kroskarmelózy
žltý oxid železitý (E172)

stearát horečnatý (E470b)
červený oxid železitý (E172) – *iba pre 40 mg/10 mg a 80 mg/5 mg*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC fólia – Al fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Teldipin 40 mg/5 mg tablety: 58/0511/16-S
Teldipin 40 mg/10 mg tablety: 58/0512/16-S
Teldipin 80 mg/5 mg tablety: 58/0513/16-S
Teldipin 80 mg/10 mg tablety: 58/0514/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. decembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026

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