

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tenloris 50 mg/5 mg filmom obalené tablety
Tenloris 50 mg/10 mg filmom obalené tablety
Tenloris 100 mg/5 mg filmom obalené tablety
Tenloris 100 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tenloris 50 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu a 6,94 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

Tenloris 50 mg/10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu a 13,88 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Tenloris 100 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu a 6,94 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

Tenloris 100 mg/10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu a 13,88 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza

	50 mg/5 mg filmom obalené tablety	50 mg/10 mg filmom obalené tablety	100 mg/5 mg filmom obalené tablety	100 mg/10 mg filmom obalené tablety
laktóza	51,95 mg	51,95 mg	103,88 mg	103,88 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tenloris 50 mg/5 mg filmom obalené tablety: hnedooranžové oválne (15 mm x 7 mm) mierne bikonvexné filmom obalené tablety.

Tenloris 50 mg/10 mg filmom obalené tablety: červenohnedé oválne (15 mm x 7 mm) mierne bikonvexné filmom obalené tablety.

Tenloris 100 mg/5 mg filmom obalené tablety: ružové oválne (18 mm x 9 mm) bikonvexné filmom obalené tablety.

Tenloris 100 mg/10 mg filmom obalené tablety: bledé hnedožlté oválne (18 mm x 9 mm) bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie. Tenloris je indikovaný ako substitučná liečba pacientom, ktorých krvný tlak je adekvátne kontrolovaný losartanom a amlodipínom, podávanými súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tenlorisu je jedna tableta denne.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatočná terapia.

Pred zmenou liečby na Tenloris majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých liečiv užívanými v rovnakom čase. Dávka Tenlorisu má byť určená podľa dávok jednotlivých liečiv kombinácie v čase zmeny.

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

Starší ľudia

U starších ľudí sa odporúča zvyčajné dávkovanie, ale zvyšovanie dávkovania si vyžaduje opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Amlodipín podávaný v podobných dávkach starším alebo mladším pacientom je rovnako dobre tolerovaný. Úprava dávkovania losartanu u starších ľudí zvyčajne nie je potrebné, hoci sa má u pacientov vo veku nad 75 rokov zvážiť začatie liečby dávkou 25 mg losartanu.

Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu (napr. liečení vysokými dávkami diuretík) sa má zvážiť začiatočná dávka 25 mg losartanu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatočného dávkovania Tenlorisu (pozri časť 4.4).

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov nie je potrebná úprava začiatočného dávkovania losartanu.

Porucha funkcie pečene

Tenloris je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze sa má zvážiť nižšia dávka losartanu.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je skúsenosť s liečbou.

Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa má určiť dávka s opatrnosťou a začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipínu nebola skúmaná pri závažnej poruche funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tenlorisu sa u detí vo veku do 18 rokov doteraz nestanovovala.

Neodporúča sa použitie Tenlorisu u pacientov vo veku do 18 rokov.

Spôsob podávania

Tenloris môže byť podávaný s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa zapíť Tenloris vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávajúce srdce po akútnom infarkte myokardu.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Angioedém. Pacienti s angioedémom (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) v anamnéze sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II, vrátane losartanu, 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 losartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Hypotenzia a nerovnováha elektrolytov/tekutín

Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť, najmä po prvej dávke a po zvýšení dávky u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom intenzívnej liečby diuretikami, dietetického obmedzenia soli, hnačky alebo vracania. Tieto stavy sa majú pred podaním Tenlorisu korigovať alebo sa má použiť nižšia začiatková dávka (pozri časť 4.2).

Nerovnováha elektrolytov

Nerovnováha elektrolytov je častá u pacientov s poruchou funkcie obličiek s diabetom alebo bez diabetu a má sa upraviť. V klinickej štúdii vykonanej u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou bola incidencia hyperkaliémie vyššia v skupine liečenej losartanom v porovnaní s placebo skupinou (pozri časť 4.8).

Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka ako aj hodnoty klírensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so zlyhávaním srdca a klírensom kreatinínu medzi 30 – 50 ml/min.

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať draslík v sére (napr. lieky s obsahom trimetoprimu) s losartanom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti s Tenlorisom u pacientov s nedávnou transplantáciou obličky.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva účinkujúce prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie Tenlorisu neodporúča.

Koronárna choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickým kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym ochorením by mohlo viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Pacienti so zlyhávaním srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej je tak, ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko vzniku závažnej arteriálnej hypotenzie a (často akútneho) renálneho poškodenia.

U pacientov so zlyhávaním srdca a súbežnou závažnou poruchou funkciou obličiek, u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (IV. trieda NYHA), ako aj u pacientov so zlyhávaním srdca a symptomatickými život ohrozujúcimi srdcovými arytmiami nie je dostatočná terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto sa má v týchto skupinách pacientov losartan používať s opatrnosťou. Kombinácia losartanu s betablokátorom sa má používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Blokátory vápnikových kanálov, ako je amlodipín v Tenlorise, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Tenloris sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou.

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u cirhotických pacientov, sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze zvážiť nižšia dávka. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je žiadna terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto sa losartan nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín boli hlásené zmeny v renálnej funkcii vrátane zlyhávania obličiek (najmä u pacientov, u ktorých renálna funkcia závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti so závažnou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou). Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, boli u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky hlásené zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére; tieto zmeny renálnej funkcie môžu byť po ukončení liečby reverzibilné. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa má losartan používať s opatrnosťou.

U týchto pacientov sa môžu používať bežné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Použitie u starších pacientov

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Gravidita

Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB, *Angiotensin II receptor blockers*) sa nemajú začať užívať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie v liečbe ARB považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné upozornenia a opatrenia

Ako bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, losartan a iné blokátory angiotenzínu sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u ľudí inej farby pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

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 zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Pediatrická populácia

Amlodipín/losartan sa neodporúča používať u pacientov vo veku do 18 rokov, pretože nie je dostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti kombinácie v tejto populácii.

Tenloris obsahuje laktózu a sodík.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie týkajúce sa kombinácie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Tenlorisom a inými liekmi.

Interakcie týkajúce sa losartanu

Iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzný účinok losartanu. Súbežné používanie s inými liečivami, ktoré môžu ako nežiaducu reakciu vyvolať hypotenziu (ako sú tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, baklofén a amifostín), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Losartan je metabolizovaný predovšetkým cytochrómom P450 (CYP) 2C9 na aktívny metabolit, karboxylovú kyselinu. V klinickom skúšaní sa zistilo, že flukonazol (inhibitor CYP2C9) znižuje expozíciu aktívnemu metabolitu približne o 50 %. Zistilo sa, že súbežná liečba losartanom s rifampicínom (induktorom metabolických enzýmov) vyvolala 40 % zníženie plazmatickej koncentrácie aktívneho metabolitu. Klinický význam tohto účinku nie je známy. Pri súbežnej liečbe s fluvastatínom (slabým inhibítorom CYP2C9) sa nezistil žiadny rozdiel v expozícii.

Tak ako pri iných liekoch blokujúcich angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné užívanie iných liekov, ktoré zadržujú draslík (napr. draslík šetriacich diuretik: amiloridu, triamterénu, spironolaktónu) alebo môžu zvýšiť hladinu draslíka (napr. heparín, lieky obsahujúce trimetoprim), doplnkov draslíka alebo náhrad soli obsahujúcich draslík môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežná liečba nie je vhodná.

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a jeho toxicity. Veľmi zriedkavo boli tiež hlásené prípady s blokátormi receptorov angiotenzínu II. Súbežné podávanie lítia a losartanu sa má vykonávať s opatnosťou. Ak sa táto kombinácia preukáže ako nevyhnutná, počas súbežného používania sa odporúča monitorovať hladiny lítia v sére.

Keď sa blokátory angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID, *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkach a neselektívnymi NSAID, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie blokátorov angiotenzínu II alebo diuretik a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho renálneho zlyhávania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s už existujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať s opatnosťou, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

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 zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Grapefruitová šťava obsahuje zložky, ktoré inhibujú enzýmy CYP450 a môže znížiť koncentráciu aktívneho metabolitu losartanu, čo môže oslabiť terapeutický účinok. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy počas užívania losartanu.

Interakcie týkajúce sa amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibitory CYP3A4: Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže spôsobiť významné zvýšenie expozície amlodipínu vedúce k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže prejaviť u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4: 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. rifampicín, *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávok počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje 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 vyhýbali

súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

Takrolimus: existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je súbežne podávaný s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu je u pacientov liečených takrolimom potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

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

Klaritromycín: Klaritromycín je inhibítorom CYP3A4. Hrozí zvýšené riziko hypotenzie u pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom. Ak je amlodipín podávaný súbežne s klaritromycínom, odporúča sa pozorné sledovanie pacientov.

Cyklosporín: S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykovali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu.

U pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nutné, majú sa znížiť dávky cyklosporínu.

Simvastatín: Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % nárastu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Hraničná dávka simvastatínu je 20 mg denne u pacientov užívajúcich amlodipín.

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

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie v pediatrickej populácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Losartan

Použitie ARB sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie ARB je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri blokátoroch receptorov angiotenzínu II (ARB, *Angiotensin II receptor blockers*), pre túto skupinu liekov môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie v liečbe ARB považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite.

Ak je už gravidita potvrdená, terapia ARB sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia ARB počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu

(zlyhávajúce obličky, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a ľavky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, majú byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri tiež 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).

Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Losartan

O užívaní losartanu počas dojčenia nie sú dostupné žiadne informácie.

Amlodipín

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

Preto sa Tenloris počas dojčenia neodporúča a vhodnejšie sú alternatívne terapie s lepšie preukázanými bezpečnostnými profilmi, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dojčat'a.

Fertilita

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 u potkanov boli zistené nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné mať na zreteli, že pri užívaní antihypertenzív sa môže niekedy objaviť závrat alebo ospalosť, najmä na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak majú pacienti užívajúci amlodipín závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Losartan

Najčastejšou hlásenou nežiaducou reakciou v klinických štúdiách bol závrat.

Amlodipín

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie pozorované počas liečby amlodipínom alebo losartanom sú uvádzané samostatne a zatriedené podľa MedDRA klasifikácie orgánových systémov a nasledujúcich frekvencií:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Amlodipín	Losartan
Infekcie a nákazy	infekcie močových ciest	-	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukocytopénia	veľmi zriedkavé	-
	trombocytopénia	veľmi zriedkavé	neznáme
	anémia	-	neznáme
Poruchy imunitného systému	anafylaktické reakcie	-	zriedkavé
	angioedém*	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	vaskulitída**	-	zriedkavé
	precitlivenosť	veľmi zriedkavé	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperglykémia	veľmi zriedkavé	-
Psychiatrické poruchy	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti)	menej časté	-
	depresia	menej časté	neznáme
	zmätenosť	zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	závrat	časté	časté
	somnolencia	časté	menej časté
	bolesť hlavy	časté	menej časté
	poruchy spánku	-	menej časté
	parestézia	menej časté	-
	hypestézia	menej časté	-
	tremor	menej časté	-
	dysgeúzia	menej časté	neznáme
	synkopa	menej časté	-
	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia	veľmi zriedkavé	-
	migréna	-	neznáme
	extrapyramídové poruchy	neznáme	-
Poruchy oka	poruchy videnia (vrátane diplopie)	časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	-	časté
	tinitus	menej časté	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	časté	menej časté
	angína pectoris	-	menej časté
	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	menej časté	-
	infarkt myokardu	veľmi zriedkavé	-
Poruchy ciev	začervenanie	časté	-
	(ortostatická) hypotenzia (vrátane ortostatických účinkov súvisiacich s dávkou)	-	menej časté
	hypotenzia	menej časté	-
	vaskulitída	veľmi zriedkavé	-
Poruchy dýchacej	dyspnoe	časté	-

sústavy, hrudníka a mediastína	rinitída	menej časté	-
	kašeľ	menej časté	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	abdominálna bolesť	časté	menej časté
	nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)	časté	-
	vracanie, sucho v ústach	menej časté	-
	obstipácia	-	menej časté
	gastritída, hyperplázia gingívy	veľmi zriedkavé	-
	hnačka	-	neznáme
	intestinálny angioedém	-	zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest	hepatitída	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	neznáme
	abnormality funkcie pečene	-	neznáme
	žltacka	veľmi zriedkavé	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov***	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	menej časté	menej časté
	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, exantém	menej časté	-
	pruritus	menej časté	neznáme
	žihľavka	menej časté	neznáme
	fotosenzitivita	veľmi zriedkavé	neznáme
	erythema multiforme, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém	veľmi zriedkavé	-
	toxická epidermálna nekrolýza	neznáme	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	opuch členkov, svalové kŕče	časté	-
	myalgia	menej časté	neznáme
	artralgia	menej časté	neznáme
	rabdomyolýza	-	neznáme
	bolesti chrbta	menej časté	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia	menej časté	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia/impotencia	menej časté	neznáme
	gynekomastia	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté	menej časté
	edém	veľmi časté	menej časté
	asténia	časté	menej časté
	celková nevoľnosť	menej časté	neznáme
	bolesť	menej časté	-
	bolesť na hrudi	menej časté	-
	príznaky podobné chrípke	-	neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	hyperkaliémia	-	časté
	zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) §	-	zriedkavé
	hyponatriémia	-	neznáme
	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti	menej časté	-

* Vráťane opuchu hrtana, hlasiviek, tváre, pier a/alebo jazyka (spôsobujúceho obštrukciu dýchacích ciest) u niektorých z týchto pacientov bol angioedém hlásený už v minulosti v súvislosti s podávaním iných liekov vrátane ACE inhibítorov.

** Vráťane Henochovej-Schönleinovej purpury.

§ Najmä u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, napr. u pacientov so závažným zlyhávaním

srdca alebo liečených vysokými dávkami diuretík.

§ Zvyčajne sa po prerušení liečby upravili.

*** Najčastejšie v súčinnosti s cholestázou.

Losartan

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je stanovená z placebom kontrolovaných klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducej reakcie podľa indikácie			Iné
	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické zlyhávanie srdca	Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek	Skúsenosti po uvedení lieku na trh
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia		časté		neznáme
trombocytopénia				neznáme
Poruchy imunitného systému				
alergické reakcie, anafylaktické reakcie, angioedém*, vaskulitída**				zriedkavé
Psychiatrické poruchy				
depresia				neznáme
Poruchy nervového systému				
závrat	časté	časté	časté	
bolesť hlavy		menej časté		
parestézia		zriedkavé		
migréna				neznáme
dysgeúzia				neznáme
Poruchy ucha a labyrintu				
vertigo	časté			
tinitus				neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
synkopa		zriedkavé		
atriálna fibrilácia		zriedkavé		
cerebrovaskulárna príhoda		zriedkavé		
Poruchy ciev				
(ortostatická) hypotenzia (vrátane ortostatických účinkov závislých od dávky)§		časté	časté	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
dyspnoe		menej časté		
kašeľ		menej časté		neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
hnačka		menej časté		neznáme
nauzea		menej časté		
vracanie		menej časté		
intestinálny angioedém				zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest				
pankreatitída				neznáme
hepatitída				zriedkavé
abnormality funkcie pečene				neznáme

Poruchy kože a podkožného tkaniva				
urtikária		menej časté		neznáme
pruritus		menej časté		neznáme
vyrážka		menej časté		neznáme
fotosenzitivita				neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
myalgia				neznáme
artralgia				neznáme
rabdomyolýza				neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest				
porucha funkcie obličiek		časté		
renálne zlyhávajúce		časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
erektilná dysfunkcia/ impotencia				neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
asténia	časté	menej časté	časté	
únava	časté	menej časté	časté	
celková nevoľnosť				neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
hyperkaliémia		menej časté†	časté‡	
zvýšenia močoviny v krvi, kreatinínu v sére a draslíka v sére		časté		
hyponatriémia				neznáme
hypoglykémia			časté	

* Vráťane opuchu hrtana, hlasiviek, tváre, pier a/alebo jazyka (spôsobujúceho obštrukciu dýchacích ciest); u niektorých z týchto pacientov bol angioedém hlásený už v minulosti v súvislosti s podávaním iných liekov vrátane ACE inhibítorov.

** Vráťane Henochovej-Schönleinovej purpury.

|| Najmä u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, napr. u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo liečených vysokými dávkami diuretík.

† Časté u pacientov, ktorí dostali 150 mg losartanu namiesto 50 mg losartanu.

‡ V klinickej štúdii uskutočnenej u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou došlo u 9,9 % pacientov liečených tabletami losartanu a u 3,4 % pacientov liečených placebom k vzniku hyperkaliémie > 5,5 mmol/l.

Poruchy obličiek a močových ciest

Následkom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón boli u rizikových pacientov hlásené zmeny vo funkcii obličiek vrátane renálneho zlyhávania; tieto zmeny vo funkcii obličiek môžu byť reverzibilné po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

Dostupné informácie pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca

systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavíť 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.

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní losartanom u ľudí. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by bola hypotenzia a tachykardia. Následkom parasympatickej (vágovej) stimulácie by mohlo dôjsť k bradykardii.

Liečba intoxikácie

V niektorých prípadoch môže byť vhodná gastrická laváž. Po perorálnom užití je indikované podanie dostatočnej dávky aktívneho uhlia. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín od podania amlodipínu 10 mg znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Tenlorisom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenia polohy končatín, sledovania objemu tekutín v obeh a diurézy. Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Glukonát vápenatý aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu vápnikových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná v odstránení losartanu a rovnako amlodipínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na systém renín-angiotenzín, blokátory angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB06

Losartan

Losartan je syntetický perorálny blokátor receptorov (AT₁) angiotenzínu II. Angiotenzín II, silný vazokonstriktor, je primárny aktívny hormón systému renín-angiotenzín a je významným determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na AT₁ receptory nachádzajúce sa v mnohých tkanivách (hladká svalovina ciev, nadobličky, obličky a srdce) a vyvoláva niekoľko dôležitých biologických účinkov vrátane vazokonstrikcie a uvoľnenia aldosterónu. Angiotenzín II tiež stimuluje proliferáciu buniek hladkej svaloviny.

Losartan selektívne blokuje AT₁ receptory. Losartan a jeho farmakologicky aktívny metabolit kyselina karboxylová E-3174 blokujú všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II *in vitro* aj *in vivo*, bez ohľadu na jeho zdroj alebo dráhu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinok ani neblokuje iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Okrem toho losartan neinhibuje ACE (kininázu II), enzým štiepiaci bradykinín. Preto nedochádza k umocneniu nežiaducich účinkov sprostredkovaných bradykinínom.

Odstránenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu vedie počas podávania losartanu ku zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu hladiny angiotenzínu II v plazme. Napriek týmto zvýšeniam zostáva antihypertenzný účinok a supresia koncentrácie plazmatického aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokáde receptorov angiotenzínu II. Po ukončení liečby losartanom hodnoty PRA a angiotenzínu II klesli v priebehu troch dní na svoje východiskové hodnoty.

Losartan aj jeho hlavný aktívny metabolit majú oveľa väčšiu afinitu k AT₁ ako k AT₂ receptorom. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

V štúdií osobitne navrhutej na hodnotenie incidencie kašľa u pacientov liečených losartanom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi ACE bola incidencia kašľa, hlásená pacientmi, ktorí užívali losartan alebo hydrochlórtiazid, podobná a bola signifikantne nižšia ako u pacientov liečených inhibítorom ACE. Navyše bola v celkovej analýze 16 dvojito zaslepených klinických skúšaní u 4 131 pacientov incidencia spontánne hláseného kašľa podobná u pacientov liečených losartanom (3,1 %) ako u pacientov s placebo (2,6 %) alebo hydrochlórtiazidom (4,1 %), zatiaľ čo incidencia kašľa pri inhibítoroch ACE bola 8,8 %.

U nediabetických hypertenzných pacientov s proteinúriou podávanie draselskej soli losartanu významne znižuje proteinúriu, frakčnú exkréciu albumínu a IgG. Losartan zachováva rýchlosť glomerulárnej filtrácie a znižuje filtračnú frakciu. Losartan vo všeobecnosti spôsobuje pokles kyseliny močovej v sére (zvyčajne < 0,4 mg/dl), ktorý počas dlhodobej terapie pretrvával.

Losartan nemá účinok na autonómne reflexy a nemá dlhodobý účinok na noradrenalin v plazme.

U pacientov so zlyhávaním ľavej komory vyvolal losartan v dávkach 25 mg a 50 mg pozitívne hemodynamické a neurohormonálne účinky, ako sú zvýšenie kardiálneho indexu a pokles tlaku v zaklínení pulmonálnych kapilár, pokles systémovej cievnej rezistencie, priemerného systémoveho arteriálneho tlaku a srdcovej frekvencie a pokles hladín cirkulujúceho aldosterónu a noradrenalinu. Výskyt hypotenzie bol u pacientov so zlyhávaním srdca závislý od dávky.

Štúdie hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách viedlo podávanie losartanu jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou ku štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po dávke v porovnaní s meraniami 5 – 6 hodín po dávke preukázali zníženie krvného tlaku počas 24 hodín; pričom prirodzený denný rytmus ostal zachovaný. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu bolo 70 – 80 % oproti účinku pozorovanom 5 – 6 hodín po dávke.

Ukončenie liečby losartanom u hypertenzných pacientov nevedlo k prudkému zvýšeniu krvného tlaku (*rebound* fenomén). Napriek výraznému zníženiu krvného tlaku nemal losartan klinicky významný účinok na srdcovú frekvenciu.

Losartan je rovnako účinný u mužov a žien, u mladších (pod 65 rokov) aj starších hypertenzných pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) bola randomizovaná, trojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia s 9 193 pacientmi s hypertenziou vo veku 55 až 80 rokov s EKG-dokumentovanou hypertrofiou ľavej komory. Pacienti boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali losartan 50 mg jedenkrát denne alebo atenolol 50 mg jedenkrát denne. Ak sa nedosiahol cieľový krvný tlak (< 140/90 mmHg), najskôr sa pridala hydrochlórtiazid (12,5 mg) a ak to bolo potrebné, dávka losartanu alebo atenololu sa následne zvýšila na 100 mg jedenkrát denne. Ak to bolo potrebné na dosiahnutie cieľového krvného tlaku, pridali sa ďalšie antihypertenzíva okrem ACE inhibítorov, blokátorov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol kompozit kardiovaskulárnej morbidita a mortality meraný znížením kombinovaného výskytu kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k signifikantnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom

k 13,0 % zníženiu rizika ($p = 0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77 – 0,98). To bolo spôsobené hlavne znížením incidence cievnej mozgovej príhody. Liečba losartanom znížila riziko vzniku cievnej mozgovej príhody v porovnaní s atenololom o 25 % ($p = 0,001$, 95 % interval spoľahlivosti 0,63 – 0,89). Výskyt kardiovaskulárnej smrti a infarktu myokardu sa medzi týmito liečebnými skupinami signifikantne nelíšil.

Rasa

V štúdií LIFE mali pacienti čiernej pleti liečení losartanom vyššie riziko vzniku primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa, t.j. kardiovaskulárnej príhody (napr. infarktu myokardu, kardiovaskulárnej smrti) a najmä cievnej mozgovej príhody ako pacienti čiernej pleti liečení atenololom. Preto sa výsledky pozorované pri losartane v porovnaní s atenololom v štúdií LIFE s ohľadom na kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu nevzťahujú na pacientov čiernej pleti s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Amlodipín

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

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmierňuje príznaky angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde 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 variančná angína).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných závažností a čas do objavenia sa 1-mm depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania 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 prevencii klinických príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, 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 bolo liečených placebom, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom u pacientov s CAD bola spojená s menším počtom 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)	Hodnota <i>P</i>
Primárny koncový 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 pectoris	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 s hypertenziou

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 vápnikových kanálov) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 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 (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ bol kompozit fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98; 95 % IS [0,90 – 1,07] $p = 0,65$. Spomedzi sekundárnych koncových ukazovateľov bol výskyt zlyhávania srdca (zložka kombinovaného kardiovaskulárneho ukazovateľa) významne vyšší v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38; 95 % IS [1,25 – 1,52] $p < 0,001$). Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny významný rozdiel. RR 0,96; 95 % IS [0,89 – 1,02] $p = 0,2$.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

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

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

V pokračujúcej placebo kontrolovanej štúdii s amlodipínom (PRAISE-2) pri dlhodobom sledovaní pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov a objektívneho nálezu svedčiacieho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, náprstníkových glykozidov a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený s vyšším výskytom pľúcneho edému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Losartan

Po perorálnom podaní sa losartan dobre absorbuje a podlieha metabolizmu prvého prechodu, pričom sa tvorí aktívny metabolit – karboxylová kyselina a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická dostupnosť tabliet losartanu je približne 33 %. Priemerné maximálne koncentrácie losartanu sa dosahujú za 1 hodinu a jeho aktívneho metabolitu za 3 – 4 hodiny.

Amlodipín

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

Losartan

Losartan a jeho aktívny metabolit sú ≥ 99 % viazané na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Distribučný objem losartanu je 34 litrov.

Amlodipín

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že cirkulujúci amlodipín je naviazaný na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

Biotransformácia

Losartan

Približne 14 % intravenózne alebo perorálne podanej dávky losartanu sa mení na jeho aktívny metabolit. Po perorálnom a intravenóznom podaní ^{14}C -značenej draselskej soli losartanu sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme pripisuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Približne u 1 % sledovaných osôb sa pozorovala minimálna premena losartanu na jeho aktívny metabolit.

Okrem aktívneho metabolitu sa tvoria aj neaktívne metabolity.

Amlodipín

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia

Losartan

Plazmatický klírens losartanu je približne 600 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 50 ml/min. Renálny klírens losartanu je približne 74 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 26 ml/min. Po perorálnom podaní losartanu sa približne 4 % dávky vylúčia v nezmenenej forme močom a približne 6 % dávky sa vylúči močom vo forme aktívneho metabolitu. Pri perorálnych dávkach draselskej soli losartanu až do 200 mg je farmakokinetika losartanu a jeho aktívneho metabolitu lineárna.

Po perorálnom podaní klesajú plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu polyexponenciálne s konečným polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6 – 9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri dávkovaní 100 mg jedenkrát denne sa ani losartan ani jeho aktívny metabolit v plazme signifikantne nekumulujú.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žlčou aj močom. Po perorálnej dávke/intravenóznom podaní ^{14}C -značeného losartanu u človeka sa približne 35 %/43 % rádioaktivity vylúči v moči a 58 %/50 % v stolici.

Amlodipín

Terminálny eliminačný plazmatický polčas je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu jedenkrát denne. Približne 10 % materskej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Porucha funkcie obličiek

Losartan

Plazmatické koncentrácie losartanu u pacientov s klírensom kreatinínu nad 10 ml/min sa nemenia. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek je AUC (plocha pod krivkou) losartanu u hemodialyzovaných pacientov približne dvojnásobne väčšia. Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ani u pacientov na hemodialýze nemenia.

Ani losartan, ani jeho aktívny metabolit nie je možné odstrániť hemodialýzou.

Amlodipín

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje na neaktívne metabolity, pričom 10 % materskej molekuly sa vylučuje nezmenených močom. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom renálneho poškodenia. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Losartan

U pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene spôsobenou alkoholom boli plazmatické hladiny losartanu po perorálnom podaní 5- a jeho aktívneho metabolitu 1,7-násobne vyššie ako u mladých mužských dobrovoľníkov (pozri časť 4.2 a 4.4).

Amlodipín

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

Pohlavie

Losartan

U ženských pacientok s hypertenziou boli plazmatické hladiny losartanu až dvojnásobne vyššie ako u mužských hypertenzných pacientov, zatiaľ čo plazmatické hladiny jeho aktívneho metabolitu sa u mužov a žien nelíšili.

Starší ľudia

Losartan

Plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu u starších hypertenzných pacientov sa podstatne nelíšia od hodnôt zistených u mladých hypertenzných pacientov.

Amlodipín

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých 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 AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u 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 vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy jeho karcinogenity. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

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

*Prepočet na pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg

Losartan

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií všeobecnej farmakológie, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity s opakovanými dávkami vyvolalo podanie losartanu pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zvýšenie dusíka močoviny v sére a občasné zvýšenia kreatinínu v sére, zníženie hmotnosti srdca (bez histologického korelátu) a gastrointestinálne zmeny (lézie na sliznici, vredy, erózie, hemorágie). Preukázalo sa, že tak ako iné liečivá pôsobiace priamo na systém renín-angiotenzín, losartan vyvoláva nežiaduce reakcie na vývoj plodu v neskorom štádiu vedúce k smrti plodu a malformáciám.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
prášková celulóza (E460)
predželatinovaný škrob (kukuričný)
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý (E470b)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
žltý oxid železitý (E172)

Filmový obal tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3000
mastenec (E553b)
červený oxid železitý (E172)*
žltý oxid železitý (E172)**

* prítomný v 50 mg/5 mg, 50 mg/10 mg a 100 mg/5 mg filmom obalených tabletách

** prítomný v 50 mg/5 mg a 100 mg/10 mg filmom obalených tabletách

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC fólia, Al fólia): 10, 28, 30, 56, 60, 84 a 90 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tenloris 50 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0091/14-S
Tenloris 50 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0092/14-S
Tenloris 100 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0093/14-S
Tenloris 100 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0094/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026

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