

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

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

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

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

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza

Jedna 40 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 54,3 mg laktózy.
Jedna 80 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.
Jedna 80 mg/10 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.
Jedna 80 mg/10 mg/25 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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

Kulaté, bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je bílá až téměř bílá, označená L1. Druhá vrstva tablety je hnědožlutá, skvrnitá.
Rozměry tablety: průměr cca 10 mm

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

Oválné, bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je bílá až téměř bílá, označená L2. Druhá vrstva tablety je růžová, skvrnitá.
Rozměry tablety: 18×9 mm

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

Oválné, bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je bílá až téměř bílá, označená L3. Druhá vrstva tablety je oranžová, skvrnitá.
Rozměry tablety: 18×9 mm

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety

Oválné, bikonvexní, dvouvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je bílá až téměř bílá, označená L4. Druhá vrstva tablety je hnědožlutá, skvrnitá.

Rozměry tablety: 18×9 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tolvecamo je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a hydrochlorothiazidu v dvojkombinaci a monokomponentní formulace amlodipinu podávanými souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v kombinaci, ale v oddělených tabletách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně dané síly.

Tento léčivý přípravek není vhodný pro počáteční léčbu.

Před přechodem na přípravek Tolvecamo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách všech tří antihypertenziv používaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Tolvecamo má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací volných složek kombinace.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Přípravek Tolvecamo je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikován (viz bod 4.3). Je doporučeno pravidelné monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4). Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují s rozsahem poruchy funkce ledvin, proto se doporučuje normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater

Přípravek Tolvecamo je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 40/5/12,5 mg jednou denně.

Thiazidy mají být používány s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Je třeba opatrnosti při zvyšování dávky amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla u těžké poruchy funkce jater sledována.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolvecamo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tolvecamo tablety je určen k perorálnímu užití a má se podávat spolu s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersensitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů (protože hydrochlorothiazid je léčivý přípravek odvozený od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obstrukce žlučových cest.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Obstrukce výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).

Souběžné užití přípravku Tolvecamo s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

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

Porucha funkce jater

Přípravek Tolvecamo nesmí být podáván pacientům s cholestázou, s obstrukcí žlučovýchodů nebo s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3), jelikož telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou jaterní clearance telmisartanu.

Dále má být přípravek Tolvecamo podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s přípravkem Tolvecamo k dispozici žádné klinické zkušenosti.

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší. Při zvyšování dávky amlodipinu je třeba opatrnosti.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém, hrozí

zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

Přípravek Tolvecamo nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Tolvecamo pacientům po nedávné transplantaci ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k azotémii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují s rozsahem poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Intravaskulární hypovolemie

Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení solí, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáním přípravku Tolvecamo.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotensin-aldosteron

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

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotensinového systému. Proto se použití přípravku Tolvecamo nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulinem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypokalémie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu mellitu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku Tolvecamo byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikémii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky mají být ve vhodných intervalech prováděny

periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

- Hypokalémie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

- Hyperkalémie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT1) danému v přípravku Tolvecamo telmisartanem může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u přípravku Tolvecamo klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem Tolvecamo podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- Hyponatrémie a hypochloremická alkalóza

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že přípravek Tolvecamo snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatrémii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- Hyperkalcémie

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- Hypomagnesémie

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnesémii (viz bod 4.5).

Etnické rozdíly

Jak bylo pozorováno pro inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II jsou zřejmě méně účinné ve snižování krevního tlaku u černošské populace v porovnání s ostatními, pravděpodobně díky vyšší prevalenci nízké hladiny reninu u černošské populace s hypertenzí.

Jiné

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

Obecné

U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání

diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Efuze cévnatky, akutní myopie a glaukom s úzkým úhlem

Léky ze sulfonamidu nebo derivátů sulfonamidu mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý začátek snížené zrakové ostroty nebo bolesti očí a objevují se typicky během hodin až týdnů po zahájení podávání léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s úzkým úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léků. Je nutno zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud se nedaří upravit nitrooční tlak. Rizikové faktory pro vývoj akutního glaukomu s úzkým úhlem mohou zahrnovat anamnézu alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Fotosenzibilizační působení HCTZ může působit jako možný mechanismus pro NMSC.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové kožní léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Tolvecamo vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Laktóza a sodík

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s telmisartanem a hydrochlorothiazidem

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravku Tolvecamo). Současné podávání lithia a přípravku Tolvecamo se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty)

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalémii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný).

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li přípravek Tolvecamo podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalémie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesémie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

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

Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

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

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávku (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA)

NSA (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokuji cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

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

Vazopresory (např. norepinefrin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo přípravky zadržující kalcium (např. terapie vitamínem D), má být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně přislusně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat)

Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen,

amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

Interakce související s amlodipinem

Vliv dalších léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4: Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvyšovat expozici amlodipinu vedoucí k zvýšenému riziku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických změn je zřetelnější u starší populace. Doporučuje se pečlivé klinické monitorování pacientů a úprava dávky.

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

Souběžné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy není doporučováno, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Dantrolen (infuze): U zvířat byla pozorována v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu nebo intravenózního dantrolenu smrtelná fibrilace komor a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie je doporučeno vyhnout se kombinaci s blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů s podezřením na maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

Vliv amlodipinu na další léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku se přidává k hypotenznímu účinku jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

Takrolimus: Existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu, pokud se podává souběžně s amlodipinem, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je nutné při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku takrolimu.

Klarithromycin: Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů léčených souběžně klarithromycinem a amlodipinem je zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, je doporučen pečlivý dohled.

mTOR inhibitory (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorům.

Cyklosporin: Nebyly provedeny žádné studie lékové interakce s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiné populace kromě pacientů po transplantaci ledvin, u kterých bylo pozorováno variabilní zvýšení koncentrace hladin cyklosporinu (průměrně 0–40 %). Pozornost má být věnována monitorování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin užívajících amlodipin, podle potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

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

V klinických interakčních studiích neměl amlodipin farmakokinetický vliv na atorvastatin, digoxin nebo warfarin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Tolvecamo je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Přípravek Tolvecamo není doporučen v průběhu prvního trimestru těhotenství a může být použit pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod (viz bod 4.4).

Nejsou k dispozici odpovídající data o použití telmisartanu a hydrochlorothiazidu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledovány ohledně hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit feto-placentární perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nemá být používán u gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze, bez skutečného vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

Bezpečnost amlodipinu u těhotných žen nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Kojení

Podávání přípravku Tolvecamo se nedoporučuje. Je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se používání telmisartanu během kojení.

Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zabránit tvorbě mléka.

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu a hydrochlorothiazidu na samčí a samičí plodnost.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Klinická data nejsou dostatečná, pokud jde o potenciální vliv amlodipinu na fertilitu. Ve studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tolvecamo může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při léčbě přípravkem Tolvecamo se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost. Pokud pacienti užívající přípravek Tolvecamo pociťují závrať, bolest hlavy, únavu nebo nauzeu, jejich schopnost reakce může být zhoršena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou ospalost, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava. Vzácně se může objevit závažný angioedém ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence	Telmisartan	Amlodipine	HCTZ	Telmisartan + HCTZ
<i>Infekce a infestace</i>	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně cystitidy			
	Vzácné	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí ¹			Bronchitida, faryngitida, sinusitida
	Není známo			Sialodenitida	
<i>Novotvary</i>	Není			Nemelanomové	

<i>benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	známo			kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Méně časté	Anemie			
	Vzácné	Eozinofilie, trombocytopenie		Trombocytopenie (někdy doprovázená purpurou)	
	Velmi vzácné		Leukocytopenie, trombocytopenie		
	Není známo			Aplastická anemie, hemolytická anemie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, leukopenia, agranulocytóza	
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce			Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematosus ²
	Velmi vzácné		Alergické reakce		
	Není známo			Anafylaktické reakce, hypersenzitivita	
<i>Endokrinní poruchy</i>	Není známo			Nedostatečná kompenzace diabetes mellitus	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté			Hypomagnezemie	
	Méně časté	Hyperkalemie			Hypokalemie
	Vzácné	Hypoglykemie (u diabetických pacientů)		Hyperkalcemie	Hyperurikemie, hyponatremie
	Velmi vzácné		Hyperglykemie	Hypochloremická alkalóza	
	Není známo			Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolémie	

<i>Psychiatrické poruchy</i>	Méně časté		Insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese		Úzkost
	Vzácné		Zmatenost		Deprese
	Není známo			Neklid	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté		Somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)		Závrať
	Méně časté		Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestézie, parestézie		Synkopa, parestezie
	Vzácné	Somnolence		Bolest hlavy	Insomnie, poruchy spánku
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie		
	Není známo		Extrapiramidová porucha	Závratě	
<i>Poruchy oka</i>	Časté		Porucha zraku (včetně diplopie)		
	Vzácné				Poruchy vidění, rozmazané vidění
	Není známo			Xantopsie, efuze cévnatky, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Méně časté		Tinitus		Vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	Časté		Palpitace		
	Méně časté	Bradykardie	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)		Tachykardie, arytmie
	Velmi vzácné		Infarkt myokardu		
<i>Cévní poruchy</i>	Časté		Nával horka		
	Méně časté		Hypotenze		Hypotenze, ortostatická hypotenze
	Velmi vzácné		Vaskulitida		
	Není známo			Nekrotizující vaskulitida	

<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté		Dyspnoe		
	Méně časté	Kašel	Kašel, rinitida		Dyspnoe
	Vzácné				Dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
	Velmi vzácné	Intersticiální plicní nemoc		Syndrom akutní dechové tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté		Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy)	Nauzea	
	Méně časté		Zvracení, sucho v ústech		Průjem, sucho v ústech, flatulence
	Vzácné	Žaludeční potíže			Abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida
	Velmi vzácné		Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní		
	Není známo			Pankreatitida, žaludeční potíže	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Vzácné				Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater ¹
	Velmi vzácné		Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů ³		
	Není známo			Hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Méně časté		Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka		
	Vzácné	Ekzém, polékový kožní výsev, toxický			Angioedém (včetně případů vedoucích k

		kožní výsev			úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka
	Velmi vzácné		Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita		
	Není známo		Toxická epidermální nekrolýza	Lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté		Otok kotníků, svalové křeče		
	Méně časté		Artralgie, myalgie, bolest zad		Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie
	Vzácné	Artróza, bolesti šlach			Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
	Není známo			Slabost	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Méně časté	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin)	Poruchy močení, noční pomočování, zvýšená četnost močení		
	Není známo			Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Méně časté		Impotence, gynekomastie		Erektilní dysfunkce
<i>Celkové</i>	Velmi časté		Edém		

<i>poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté		Únava, astenie		
	Méně časté	Slabost (asthenie)	Bolest na hrudi, bolest, malátnost		Bolest na hrudi
	Vzácné				Onemocnění připomínající chřipku, bolest
	Není známo			Pyrexie	
<i>Vyšetření</i>	Méně časté		Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost		Zvýšení kyseliny močové v krvi
	Vzácné	Pokles hemoglobinu			Zvýšení krevního kreatininu, krevní kreatinfosfokinázy, zvýšení jaterních enzymů
	Není známo			Zvýšení hladiny triglyceridů	

¹ Pro další popis prosím viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

³ Nejčastěji odpovídající cholestáze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Sepse

Ve studii PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) byl pozorován zvýšený výskyt sepse po podání telmisartanu ve srovnání s placebem. Může se jednat o náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

Intersticiální plicní onemocnění

Případy intersticiálního plicního onemocnění byly hlášeny po uvedení přípravku na trh v časové souvislosti s užitím telmisartanu. Příčinná souvislost však nebyla stanovena.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Intestinální angioedém

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U člověka jsou zkušenosti s předávkováním telmisartanem omezené. Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinem u člověka jsou omezené.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími známkami a příznaky nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků. Dostupná data ukazují, že značné předávkování amlodipinem může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a úmrtí.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

Telmisartan ani amlodipin nelze odstranit hemodialýzou. Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Pacientovy srdeční a respirační funkce musí být pečlivě monitorovány a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování do 2 hodin od podání.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin a věnovat pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB), jiné kombinace; ATC kód: C09DX08.

Tolvecamo je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II, telmisartanu, inhibitoru transportu kalciových iontů, amlodipinu, a thiazidového diuretika, hydrochlorothiazidu.

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou telmisartan vytěsňuje angiotensin II z jeho vazebního místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na

receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotensinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotensin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Amlodipin je inhibítozem transportu kalciových iontů (blokátorem pomalých kalciových kanálů neboli antagonistou kalciových iontů) a inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně prostřednictvím blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron má současné podávání telmisartanu tendenci zvrátit ztráty draslíku spojeným s těmito diuretiky.

Farmakodynamické účinky

Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotensinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku, včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80 % po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

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

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tyto dva léčebné režimy.

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak (vleže i vestoje) po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii. Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6–12 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost trojkombinace

Ve studii (n=393) hodnotící účinnost a bezpečnost telmisartanu 80 mg/amlodipinu 5

mg/hydrochlorothiazidu 12,5 mg (TAH 80/5/12,5 mg) při léčbě hypertenze nekontrolované telmisartanem 80 mg/amlodipinem 5 mg (TA 80/5 mg), pacienti s přetrvávajícím zvýšeným krevním tlakem podstoupili 8týdenní dvojité zaslepené období. Ti, kteří nedosáhli cíle po 6týdenním zaváděcím období, byli náhodně přiřazeni buď k TAH 80/5/12,5 mg nebo TA 80/5 mg. Po 8 týdnech léčby skupina s trojkombinací vykazovala významně větší upravené průměrné snížení DBP a SBP vsedě s rozdílem -3,9 mmHg (95% CI: -5,3 až -2,4; $P < 0,0001$) a -5,3 mmHg (95 CI: -7,6 až -3,1; $P < 0,0001$) ve srovnání se skupinou s dvojkombinací.

V jiné studii ($n=132$) bylo cílem porovnat účinky TAH 80/5/12,5 na snížení krevního tlaku s kombinací telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg (TH 80/12,5) u pacientů s esenciální hypertenzí s nedostatečnou kontrolou. Pacienti byli náhodně přiřazeni k dvojité zaslepené léčbě buď TAH nebo TH po dobu 8 týdnů po 6týdenním zaváděcím období TH 80/12,5 mg. Po 8 týdnech léčby skupina s trojkombinací vykazovala významně větší upravené průměrné snížení DBP a SBP vsedě s rozdílem -6,2 mmHg (95% CI: -8,6 až -3,8; $P < 0,0001$) a -8,6 mmHg (95 CI: -13,0 až -4,1; $P = 0,0002$) ve srovnání se skupinou s dvojkombinací.

V 8týdenní studii ($n=310$) podstoupili pacienti s hypertenzí 4týdenní zaváděcí období s TA 40/5 mg. Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí po 4 týdnech navzdory léčbě TA byli poté náhodně rozděleni do skupin, které dostávaly TAH 40/5/12,5 mg nebo TA 40/5 mg po dobu 2 týdnů. Poté pacienti podstoupili 6týdenní léčebné období s vyšší dávkou TAH 80/10/12,5 mg a TA 80/10 mg. Skupina TAH prokázala signifikantně větší snížení průměrného SBP vsedě ve srovnání se skupinou TA (-18,7 [1,1] oproti -12,2 [1,1] mmHg, $P < 0,001$). Podobné výsledky byly pozorovány u změn průměrného DBP vsedě (9,3 [0,6] oproti -7,0 [0,6] mmHg; $P = 0,013$).

Klinická účinnost a bezpečnost dvojkombinací

Ve dvojité zaslepené kontrolované klinické studii ($n=687$ pacientů hodnocených z hlediska účinnosti) u pacientů, kteří nereagovali na kombinaci telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg, bylo prokázáno u kombinace 80 mg/25 mg zvýšení hypotenzního účinku 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) ve srovnání s pokračující léčbou kombinací 80 mg/12,5 mg (rozdíl v upravených průměrných změnách od výchozí hodnoty). V následné studii s kombinací 80 mg/25 mg se krevní tlak dále snížil (vedlo k celkovému snížení o 11,5/9,9 mm Hg (SBP/DBP)).

V souhrnné analýze dvou podobných 8týdenních dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií proti kombinaci valsartan/hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg ($n=2\ 121$ pacientů hodnocených z hlediska účinnosti) byl prokázán významně větší účinek na snížení krevního tlaku o 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (rozdíl v upravených průměrných změnách oproti výchozí hodnotě) ve prospěch kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

Kardiovaskulární prevence

Klinická studie ONTARGET (z anglického ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetem mellitem 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg ($n=8\ 542$), ramipril 10 mg ($n=8\ 576$) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg ($n=8\ 502$) a následně sledováni po dobu průměrně 4,5 roku.

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako

ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (non-inferiorita)=0,0019, v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených telmisartanem 11,6 %, u ramiprilu 11,8 %.

Telmisartan byl také podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru účinnosti - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického Heart Outcomes Prevention Evaluation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg ($n=2\,954$) nebo placebo ($n=2\,972$), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání) [15,7 % telmisartan, 17,0 % placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81–1,05; $p=0,22$)]. Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76–1,00; $p=0,048$)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03; 95% CI 0,85–1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramipilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramipilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu hyperkalemie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace telmisartanu s ramipilem nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00–2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) vs. pacienti léčení placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojená s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známými poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

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

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbiditu a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), dvojitě zaslepená, randomizovaná, mortalitní-morbiditní studie sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5–10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10–40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako terapie první linie, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5–25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI [0,90–1,07] $p=0,65$. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] $p<0,001$). Nicméně, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] $p=0,20$.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nezdá se, že by současné podávání amlodipinu, hydrochlorothiazidu a telmisartanu ovlivnilo farmakokinetiku žádné z těchto látek u zdravých jedinců.

Absorpce

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5–1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42 %, v dávce 160 mg 58 %. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje.

Amlodipine: Po perorálním podání terapeutických dávek je amlodipin dobře absorbován s vrcholovou plazmatickou koncentrací v době 6–12 hod. po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje mezi 64 až 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání přípravku Tolvecamo je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0–3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60 %.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Amlodipin: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plazmatické proteiny.

Hydrochlorothiazid je z 68 % vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného ^{14}C představuje glukuronid přibližně 11 % měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny.

Amlodipin: Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35–50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní.

Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

Eliminace

Telmisartan: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina ^{14}C značeného telmisartanu v podané dávce (>97 %) vyloučena stolicí cestou biliární sekrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1 500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl větší než 20 hodin.

Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a z 60 % ve formě metabolitů.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250–300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10–15 hodin.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20–160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ($C_{\max}$ a AUC) při narůstajících dávkách.

Amlodipin a **hydrochlorothiazid** vykazují lineární farmakokinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se u starších pacientů a pacientů mladších než 65 let neliší.

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat spolu se zvýšením „plochy pod křivkou“ (AUC) a eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku

studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2–3× vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen sledována významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná.

Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti až o 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

O podání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou dostupná jen velmi omezená data. Pacienti s poruchou funkce jater měli sníženou clearance amlodipinu, což vedlo k delšímu poločas a zvýšení AUC přibližně o 40–60 %.

Pediatrická populace

Farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1–17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6–12 let a 28 pacientů ve věku 13–17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13–17 let typická hodnota perorální clearance (CL/F) byla 22,5 resp. 27,4 l/hod. u chlapců, a 16,4 resp. 21,3 l/hod. u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici mezi jedinci. Existují pouze omezená data hlášená u dětí ve věku do 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Související s telmisartanem a hydrochlorothiazidem

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a poškození žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako jsou nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

U telmisartanu nebyla prokázána mutagenita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek.

Fetotoxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid viz bod 4.6.

Související s amlodipinem

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších prokázaly opoždění vrhu, prodloužení trvání porodu a snížené přežití mláďat při dávkách přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg.

Poškození fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²). V jiné studii na potkanech, ve které byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně jako snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze, mutogeneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v dietě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytovaly denní dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyly prokázány žádné známky kancerogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná a pro potkany dvojnásobek* maximální doporučené klinické dávky 10 mg v mg/m²) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky související s léčivem na úrovni genu nebo chromozomu.

* Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K30

Hydroxid sodný

Monohydrát laktózy

Meglumin

Krospovidon

Mikrokrystalická celulóza

Natrium-stearyl-fumarát

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze v 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg a 80 mg/10 mg/25 mg)

Červený oxid železitý (E172) (pouze v 80 mg/5 mg/12,5 mg a 80 mg/10 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA/Al/PVC//Al: 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tablet v krabičce.

Blistr OPA/Al/PVC//Al, kalendářní balení: 28, 56 a 84 tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/558/22-C

Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/559/22-C

Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety: 58/560/22-C

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety: 58/561/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 5. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).