

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tezefort 40 mg/5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 160,2 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé až nažloutlé podlouhlé bikonvexní tablety o rozměru 13,0 × 6,5 mm a vyraženým „40“ „5“ a dekorativní rýhou na jedné straně.

Dekoratívni rýha není určena k rozlomení tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tezefort je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací amlodipinu a telmisartanu podávanými současně ve stejných dávkách.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pacienti léčení tabletami amlodipinu a telmisartanu samostatně mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Tezefort, které obsahují odpovídající dávky jednotlivých složek. Pacienti mají užívat stejnou sílu léku jako v jejich předchozí léčbě.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Tezefort denně.

Maximální denní dávka telmisartanu je 80 mg a maximální denní dávka amlodipinu je 10 mg.

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávky. Opatrnosti je zapotřebí při zvyšování dávkování (viz body 4.4 a 5.2). U velmi starých pacientů je k dispozici málo údajů.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů

užívajících přípravek Tezefort je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo určeno doporučené dávkování. U telmisartanu dávka nemá překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4). Přípravek Tezefort je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Tezefort podáván s opatrností.

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Přípravek Tezefort lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Tezefort spolu s tekutinou.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Současné užívání přípravku Tezefort s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Telmisartan

##### *Těhotenství*

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

##### *Porucha funkce jater*

Telmisartan nemá být podáván pacientům s cholestázou, s obstrukcí žlučových nebo s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3), jelikož telmisartan je vylučován převážně žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou jaterní clearance telmisartanu. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutné podávat telmisartan s opatrností.

### *Renovaskulární hypertenze*

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

### *Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan není dialyzovatelný.

### *Intravaskulární hypovolemie*

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce telmisartanu může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním telmisartanu korigovat. Objem a/nebo snížení koncentrace sodíku se mají před podáním telmisartanu korigovat.

### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

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

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

U citlivých jedinců byly jakožto důsledek inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému hlášeny hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny ve funkci ledvin (včetně akutního selhání ledvin) převážně v případě kombinace léčivých přípravků, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. podáváním telmisartanu s dalšími blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) proto není doporučena. V případě, kdy je současné podávání nezbytné, je doporučeno důkladné sledování renálních funkcí.

### *Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron*

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

### *Primární hyperaldosteronismus*

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

### *Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie*

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

### *Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky*

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukosy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřebná úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

### *Hyperkalemie*

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavními rizikovými faktory hyperkalemie, které je třeba zvážit, jsou:

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

U rizikových pacientů je doporučeno pečlivé monitorování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

### *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.

### *Etnické rozdíly*

Jak bylo pozorováno pro inhibitory angiotenzin 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 kteréhokoliv jiného antihypertenziva může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

### Amlodipin

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

### *Srdeční selhání*

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byla ve skupině pacientů léčených amlodipinem ve srovnání se skupinou placeba hlášena vyšší incidence plicního edému (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, jelikož mohou zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

### *Porucha funkce jater*

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Proto má být počáteční dávka amlodipinu podávána na dolní

hranici dávkovacího rozmezí a při zahájení léčby a při zvyšování dávky je třeba opatrnosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba pomalé titrace dávky a pečlivého sledování.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávky (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U těchto pacientů může být amlodipin užíván v obvyklých dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekoreluje se stupněm poškození ledvinových funkcí. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Upozornění na pomocné látky*

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol.

Pacienti/Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat/nemá být podán tento léčivý přípravek.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

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**

#### Telmisartan

##### *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 hladiny digoxinu, aby se udržely v terapeutickém rozmezí.

##### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Stejně jako další léčivé přípravky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron může telmisartan vyvolat hyperkalemii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou rovněž vyvolat hyperkalemii (náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim).

Výskyt hyperkalemie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko je zvýšeno v případě výše vyjmenovaných léčebných kombinací. Riziko je významně vyšší v kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a v kombinaci s náhražkami soli obsahujícími draslík. Kombinace například s ACE inhibitory nebo NSAID představuje například nižší riziko za předpokladu, že opatření pro použití jsou přísně dodržována.

#### Nedoporučené současné podávání

##### *Kalium šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku*

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

##### *Lithium*

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně

telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

#### Současné podávání vyžadující opatrnost

##### *Nesteroidní antiflogistika (NSAID)*

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

##### *Ramipril*

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

##### *Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)*

Před zahájením léčby telmisartanem mohou vysoké dávky diuretik, jako jsou furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazové diuretikum), vést k volumové depleci a k riziku hypotenze.

#### Současné podávání, které je nutno zvážit

##### *Jiná antihypertenziva*

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýšen současným podáním dalších antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptoru pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako jsou 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).

Na základě farmakologických vlastností lze očekávat, že následující léčivé přípravky mohou umocňovat hypotenzní účinek všech antihypertenziv včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Navíc může být ortostatická hypotenze zesílena alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

##### *Kortikosteroidy (systémové podání)*

Snížení antihypertenzivního účinku.

#### Amlodipin

##### Vliv dalších léčivých přípravků na amlodipin

##### *Inhibitory CYP3A4*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvyšovat expozici amlodipinu vedoucí k zvýšenému riziku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických změn může být zřetelnější u starší populace. Proto se doporučuje pečlivé klinické monitorování pacientů a může být potřebná 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.

##### *Grapefruit a grapefruitová šťáva*

Současné 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

Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku zesilují účinky na snížení krevního tlaku dalších léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

#### *Takrolimus*

Při podávání amlodipinu existuje riziko zvýšené hladiny současně podávaného takrolimu v krvi. Pro zamezení toxicity takrolimu vyžaduje podávání amlodipinu u pacientů léčených takrolimem sledování hladin takrolimu v krvi a úpravu jeho dávky, pokud je to nutné.

#### *Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)*

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

#### *Cyklosporin*

Nebyly provedeny žádné studie lékové interakce s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací 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 a podle potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

#### *Simvastatin*

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

V klinických interakčních studiích neměl amlodipin vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Tezefort není doporučen v průběhu prvního trimestru těhotenství, jelikož nejsou k dispozici žádné údaje a bezpečnostní profil pro amlodipin a telmisartan nebyl stanoven.

Přípravek Tezefort je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství vzhledem k obsahu telmisartanu.

#### *Telmisartan*

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

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

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

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

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

U dětí, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledována hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu u těhotných žen nebyla stanovena.

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

Použití v těhotenství je doporučeno pouze v případě, kdy není bezpečnější alternativa a kdy onemocnění samotné přináší vyšší riziko pro matku a plod.

#### Kojení

Amlodipin je vylučován do 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. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení. Podávání přípravku Tezefort se proto nedoporučuje a je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lépe stanoveným bezpečnostním profilem během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### Fertilita

##### *Telmisartan*

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

#### *Amlodipin*

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 Tezefort má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající přípravek Tezefort pociťují závrať, bolest hlavy, únavu nebo nauzeu, jejich schopnost reakce může být zhoršena. Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení vozidel a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako jsou řízení nebo obsluha strojů.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky dříve hlášené pro jednu ze složek (amlodipin nebo telmisartan) mohou být potenciálními nežádoucími účinky přípravku Tezefort.

#### Telmisartan

##### Souhrn bezpečnostního profilu



Mezi závažné nežádoucí účinky patří anafylaktické reakce a angioedém, ke kterým může dojít vzácně (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), a dále akutní selhání ledvin.

Celkový výskyt nežádoucích účinků v kontrolovaných studiích hlášených při podávání telmisartanu u pacientů léčených pro hypertenzi byl obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % vs 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce a nevykazoval korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu u pacientů léčených pro snížení kardiovaskulární morbidity byl stejný s daty získanými u pacientů s hypertenzí.

Nežádoucí účinky uvedené níže byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi a z postmarketingových hlášení. Seznam rovněž bere v úvahu závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií zahrnujících 21 642 pacientů léčených telmisartanem pro snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

#### 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.

<b>Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	méně časté	Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy
	vzácné	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>1</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	Anemie
	vzácné	Eozinofilie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	vzácné	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	Hyperkalemie
	vzácné	Hypoglykemie (u diabetických pacientů)
Psychiatrické poruchy	méně časté	Insomnie, deprese
	vzácné	Úzkost
Poruchy nervového systému	méně časté	Synkopa
	vzácné	Somnolence
Poruchy oka	vzácné	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	Závrať
Srdeční poruchy	méně časté	Bradykardie
	vzácné	Tachykardie
Cévní poruchy	méně časté	Hypotenze <sup>2</sup> , ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	Dyspnoe, kašel
	velmi vzácné	Intersticiální plicní onemocnění <sup>4</sup>
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nadýmání, zvracení

	vzácné	Sucho v ústech, žaludeční diskomfort, dysgeuzie
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	Abnormální jaterní funkce/jaterní porucha <sup>3</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	Pruritus, hyperhidróza, vyrážka
	vzácné	Angioedém (také s fatálními následky), ekzém, erytém, urtikárie, léková erupce, toxická kožní erupce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	Bolest zad (např. ischias), svalové křeče, bolesti svalů
	vzácné	Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné tendinitidě)
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	Bolest na hrudi, astenie (slabost)
	vzácné	Příznaky podobné chřipce
Vyšetření	méně časté	Zvýšení kreatininu v krvi
	vzácné	Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy

<sup>1, 2, 3, 4</sup> pro další popis viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Sepse*

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po podání telmisartanu ve srovnání s placebem. Může se jednat o náhodný nálezh nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

##### *Hypotenze*

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s kontrolovaným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity nad rámec standardní péče.

##### *Abnormální jaterní funkce/porucha jater*

K většině případů abnormální jaterní funkce/ poruchy jater po uvedení přípravku na trh došlo u japonských pacientů. U japonských pacientů je vyšší pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků.

##### *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.

##### *Intestinální angioedém*

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

#### Amlodipin

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v průběhu léčby jsou somnolence, závratě, bolest hlavy, palpitace, návaly, bolest břicha, nauzea, otoky kotníků, edémy a únava.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly sledovány a hlášeny během léčby amlodipinem s následující frekvencí: 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  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	méně časté	Insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese
	vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména při zahájení léčby)
	méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	není známo	Extrapiramidové poruchy
Poruchy oka	časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	časté	Palpitace
	méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	časté	Návaly
	méně časté	Hypotenze
	velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	Dyspnoe
	méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, poruchy vyprazdňování (včetně průjmu a zácpy)
	méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantémy, urtikarie
	velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	Otoky kotníků, svalové křeče
	méně časté	Artralgie, myalgie, bolest zad

Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	Edémy
	časté	Únava, astenie
	méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

\*většinou spolu s cholestázou

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem Tezefort. Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a případně dlouhodobá systémová hypotenze, která může vést až k šoku s fatálním koncem.

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.

Nejnápadnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie. Byla také hlášena bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

### Opatření

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Vazokonstriktor může být užitečný pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku za předpokladu, že jeho užití není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu.

Telmisartan a amlodipin nelze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů angiotenzinu II (ARBs) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04

Přípravek Tezefort kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o amlodipin, který patří mezi dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu, a telmisartan, antagonistu receptoru angiotenzinu II. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

### Telmisartan

#### *Mechanismus účinku*

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

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

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

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 měřením krevního tlaku. V placebem kontrolovaných studiích po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve („trough-to-peak ratio“), který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná tendence k závislosti mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na výchozí hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou v tomto smyslu jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, 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 angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tyto dva léčebné režimy.

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 receptoru pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla provedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla provedena 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 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 ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II.

ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

### Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů neboli antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzivního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává ústup anginózních bolestí, nebyl dosud zcela popsán; je však známo, že amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž srdečního svalu dvěma mechanismy:

- Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly a tak snižuje celkový periferní odpor („afterload“) proti němuž musí srdce krev pumpovat. Protože srdeční frekvence přitom zůstává stabilní, vede toto snížení k tomu, že se srdce méně namáhá a snižuje se spotřeba energie a požadavky srdečního svalu na množství kyslíku.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně i dilataci hlavních koronárních arterií a koronárních arteriol, a to jak v normální oblasti, tak v oblasti ischemické. Toto rozšíření u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalova neboli variantní angina pectoris) zvyšuje přívod kyslíku do srdečního svalu.

U pacientů s hypertenzí při podávání amlodipinu jedenkrát denně došlo ke klinicky signifikantnímu snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodin, a to jak v poloze vleže, tak ve stoje. Díky pomalému nástupu účinku nedochází při podávání amlodipinu k akutní hypotenzi.

U pacientů s anginou pectoris se při podávání amlodipinu jedenkrát denně prodlužuje období tolerance tělesné zátěže, prodlužuje se doba nástupu anginózní bolesti a doba do vzniku 1mm deprese segmentu ST na EKG, snižuje se frekvence výskytu záchvatů anginy pectoris a spotřeby tablet nitroglycerinu. Po podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky nebo změny plazmatických koncentrací lipidů a použití amlodipinu je tak možné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Telmisartan

#### Absorpce

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

#### Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (> 99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{dss}$ ) dosahuje přibližně 500 l.

#### Biotransformace

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

#### Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase ( $AUC$ ) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

#### Linearita/nelinearita

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

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pohlaví*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s renální insuficiencí podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s insuficiencí ledvin do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

##### *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.

#### Amlodipin

##### Absorpce/distribuce

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře vstřebán a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 6 - 12 hodinami po podání. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. In vitro studie ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plazmatické proteiny.



Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

#### Biotransformace/eliminace

Konečný plazmatický poločas vylučování je 35-50 hodin a odpovídá podání jedné denní dávky.

Amlodipin je značně metabolizován játry na neaktivní metabolity, 10 % substance a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Amlodipin není dialyzovatelný.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Jsou dostupná jen velmi omezená klinická data ohledně užívání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, současně je delší poločas vylučování a zvýšena AUC přibližně o 40–60 %.

##### *Starší pacienti*

Doba nezbytná pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu u starších i mladších pacientů je podobná. U starších pacientů clearance amlodipinu klesá a současně AUC a poločas vylučování se zvyšuje. Podle očekávání se u této věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním zvýšily AUC a poločas vylučování dle očekávání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Telmisartan/amlodipin

Neklinické studie bezpečnosti uskutečněné s kombinací telmisartan/amlodipin jsou omezeny na toxicitu při 13týdenním perorálním podávání opakovaných dávek potkanům. Nebyly pozorovány žádné nové toxicity ani aditivní nepříznivé účinky.

#### Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst urey a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu i antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako jsou nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Testy in vitro neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

#### Amlodipin

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly, že při dávkách přibližně 50krát větších, než je maximální doporučené dávkování pro člověka v mg/kg, dochází ke zpoždění a prodloužení porodu a sníženému přežití mláďat.

##### *Poruchy fertility*

U potkanů neměla léčba amlodipinem žádný vliv na jejich fertilitu (u samců 64 dní a u samic 14 dní před početím) a to v dávkách 10 mg/kg/denně (což je 8násobně\* vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech byl samcům podáván

amlodipin-besilát po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s lidským dávkováním na mg/kg. Bylo pozorováno snížení plazmatických hladin testosteronu, folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, jakož i snížení hustoty spermií, počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### *Karcinogeneze, metagenese*

U potkanů a myši, kterým byl v průběhu dvou let ve stravě podáván amlodipin v koncentraci pro dosažení hladin denního dávkování 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána žádná karcinogenita. Nejvyšší dávka (v mg/m<sup>2</sup> u myši v zásadě podobná doporučenému klinickému dávkování 10 mg a u potkanů dvakrát\* vyšší) byla blízko maximální tolerované dávce pro myši, avšak ne pro potkany.

Studie mutagenity neprokázaly závislost na dávkování na úrovni genů ani na úrovni chromosomů.

\*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

sorbitol (E420)  
mikrokrytalická celulóza  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
povidon 25  
meglumin  
magnesium-stearát  
hydroxid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistr, krabička  
Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

58/809/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 10. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 4. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 1. 2025