

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamloset 40 mg/5 mg tablety  
Tamloset 40 mg/10 mg tablety  
Tamloset 80 mg/5 mg tablety  
Tamloset 80 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Tamloset 40 mg/5 mg tablety

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

#### Tamloset 40 mg/10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

#### Tamloset 80 mg/5 mg tablety

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

#### Tamloset 80 mg/10 mg tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

40 mg/5 mg: Světle hnědožluté, kulaté, bikonvexní tablety s možnými světlejšími nebo tmavšími tečkami, označené N1 na jedné straně. Rozměry tablety: průměr přibližně 9 mm.

40 mg/10 mg: Světle oranžové, kulaté, bikonvexní tablety s možnými světlejšími nebo tmavšími tečkami, označené N2 na jedné straně. Rozměry tablety: průměr přibližně 9 mm.

80 mg/5 mg: Světle oranžové, oválné, bikonvexní tablety s možnými světlejšími nebo tmavšími tečkami, označené N3 na jedné straně. Rozměry tablety: délka přibližně 17 mm.

80 mg/10 mg: Světle hnědožluté, oválné, bikonvexní tablety s možnými světlejšími nebo tmavšími tečkami, označené N4 na jedné straně. Rozměry tablety: délka přibližně 17 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tamloset je indikován k substituční léčbě u pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a amlodipinu podávanými souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v kombinaci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tamloset je jedna tableta denně.

Kombinace s fixní dávkou není vhodná pro počáteční léčbu.

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

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

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. Opatrnosti je ale zapotřebí při zvyšování dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

##### 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 postupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. Je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné.

##### Porucha funkce jater

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

#### *Pediatrická populace*

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

##### Způsob podání

Přípravek Tamloset lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se podávat přípravek Tamloset spolu s tekutinou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky 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.
- Souběžné užívání přípravku Tamloset 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 4.5 a 5.1).

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

### 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.

### 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 Tamloset nemá 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.

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je proto nutné podávat přípravek Tamloset s opatrností.

### 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

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

Amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné.

### Intravaskulární hypovolemie

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

### 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, jako je telmisartan, 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 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.

#### Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Diabetičtí pacienti léčení insulinem 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 potřeba úprava dávky insulinu nebo antidiabetik.

#### Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, může vést k hyperkalemii.

Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů souběžně léčených jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

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

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (> 70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotensin-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 angiotensinu 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, rabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

#### Etnické rozdíly

Jak bylo pozorováno pro inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu 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.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

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

#### Sodík

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Interakce související s telmisartanem

##### 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.

Stejně jako další léčivé přípravky ovlivňující systém renin-angiotensin-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 angiotensinu II, nesteroidní antiflogistika (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 nižší riziko za předpokladu, že opatření pro použití jsou přísně dodržována.

#### *Nedoporučené souběžné podávání*

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

Antagonisté receptoru angiotensinu 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 souběžné 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 souběžném podávání lithia spolu s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotensinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

*Souběžné podávání vyžadující opatrnost*

### Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSAID (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotensinu II.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít souběžné podávání antagonistů receptoru angiotensinu 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 souběžné 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 (thiazidové diuretikum), vést k volumové depleci a k riziku hypotenze.

*Souběžné podávání, které je nutno zvažovat*

### Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při souběžném podávání jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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).

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 zhoršena alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

### Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

### 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.

#### Grapefruit a grapefruitová šťáva

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*

#### Jiná antihypertenziva

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při souběžném podávání jiných antihypertenziv.

#### 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.

#### 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 minimální 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

Použití přípravku Tamloset není doporučeno v průběhu prvního trimestru těhotenství (viz bod 4.4).

Přípravek Tamloset je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství vzhledem k obsahu telmisartanu (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Telmisartan*

Nejsou k dispozici odpovídající data o použití telmisartanu 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).

#### *Amlodipin*

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 Tamloset se nedoporučuje a 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.

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.

## Fertilita

### *Telmisartan*

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

### *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 fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Tamloset má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel nebo při obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se při léčbě antihypertenzivy, jako je přípravek Tamloset, může někdy objevit závrať nebo ospalost. Pokud pacienti užívající amlodipin pociťují závrať, bolest hlavy, únavu nebo nauzeu, jejich schopnost reakce může být zpomalena. Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost, zvláště na začátku léčby.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### *Telmisartan*

Mezi závažné nežádoucí účinky patří anafylaktická reakce a angioedém, ke kterým může dojít vzácně ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), 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 nemá souvislost s dávkováním 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.

#### *Amlodipin*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

### 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 frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Telmisartan
Infekce a infestace	Infekce močových cest včetně cystitidy, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy	-	méně časté
	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>1</sup>	-	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	-	méně časté
	Eozinofilie	-	vzácné
	Trombocytopenie	velmi vzácné	vzácné
	Leukocytopenie	velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita	-	vzácné
	Alergické reakce	velmi vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie	-	méně časté
	Hypoglykemie (u diabetických pacientů)		vzácné
	Hyperglykemie	velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Deprese, insomnie	méně časté	méně časté
	Změny nálady (včetně úzkosti)	méně časté	
	Úzkost	-	vzácné
	Zmatenost	vzácné	-
Poruchy nervového systému	Somnolence	časté	vzácné
	Závrať	časté	méně časté
	Bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)	časté	-
	Třes, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	méně časté	-
	Synkopa	méně časté	méně časté
	Hypertonie, periferní neuropatie	velmi vzácné	-
	Extrapyramidová porucha	není známo	-
Poruchy oka	Porucha zraku (včetně diplopie)	časté	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	méně časté	-
	Vertigo	-	méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	časté	-
	Bradykardie	méně časté	méně časté
	Tachykardie	-	vzácné
	Arytmie (včetně ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	méně časté	-
	Infarkt myokardu	velmi vzácné	-
Cévní poruchy	Zrudnutí	časté	
	Hypotenze	méně časté	méně časté <sup>2</sup>
	Ortostatická hypotenze	-	méně časté
	Vaskulitida	velmi vzácné	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	časté	méně časté
	Rinitida	méně časté	-
	Kašel	méně časté	méně časté
	Intersticiální plicní onemocnění		velmi vzácné <sup>4</sup>
Gastrointestinální poruchy	Změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy), nauzea	časté	-
	Bolest břicha, dyspepsie	časté	méně časté
	Průjem, nadýmání	-	méně časté

	Zvracení	méně časté	méně časté
	Sucho v ústech	méně časté	vzácné
	Žaludeční diskomfort, dysgeuzie	-	vzácné
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	velmi vzácné	-
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida	velmi vzácné	
	Abnormální jaterní funkce/jaterní porucha	-	vzácné <sup>3</sup>
	Žloutenka	velmi vzácné	-
	Zvýšení jaterních enzymů	velmi vzácné*	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Kopřivka	méně časté	vzácné
	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, exantém	méně časté	-
	Pruritus, vyrážka	méně časté	méně časté
	Hyperhidróza	méně časté	méně časté
	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita	velmi vzácné	-
	Ekzém, erytém, kopřivka, polékový kožní výsev, toxický kožní výsev	-	vzácné
	Angioedém	velmi vzácné	vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	není známo	-
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Otok kotníků, svalové křeče	časté	-
	Myalgie	méně časté	méně časté
	Bolest zad	méně časté	méně časté
	Artralgie	méně časté	vzácné
	Svalové křeče	-	méně časté
	Bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné tendinitidě)	-	vzácné
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin	-	méně časté
	Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení	méně časté	-
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Impotence, gynekomastie	méně časté	-
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Edém	velmi časté	-
	Únava	časté	-
	Astenie	časté	méně časté
	Bolest na hrudi	méně časté	méně časté
	Malátnost, bolest	méně časté	-
	Příznaky podobné chřipce	-	vzácné
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	méně časté	-
	Zvýšení kreatininu v krvi	-	méně časté
	Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi	-	vzácné

1, 2, 3, 4: pro další popis prosím viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

\*nejčastěji odpovídající cholestáze

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### 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).

### 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 funkce jater

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

### 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.

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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

U člověka jsou zkušenosti s předávkováním omezené.

### Příznaky

Nejnápadnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Dostupná data ukazují, že značné předávkování 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

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 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. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, nepředpokládá se, že by dialýza byla účinná. Ani telmisartan není odstraňován hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, blokátory receptorů pro angiotensin II a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04.

*Telmisartan*

#### Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotensinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou telmisartan vytěsňuje angiotensin II z jeho vazebního místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotensinu 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 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.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Léčba esenciální hypertenze

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

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku, včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve („trough-to-peak ratio“), který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní 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 angiotensin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tyto dva léčebné režimy.

### 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 sledování 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 poškozeními 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 inhibitory 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.

### *Amlodipin*

Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy 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. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení zatížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1× denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet nitroglycerinu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plazmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii kontrolované placebem u 1 997 pacientů (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Po dobu 2 let bylo léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5–10 mg, 673 pacientů enalaprilem v dávce 10–20 mg a 655 pacientů užívalo placebo, navíc ke standardní léčbě statiny, betablokátory, diuretiky a acetylsalicylovou kyselinou. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky indikují, že léčba amlodipinem vedla k menšímu počtu hospitalizací kvůli angině a revaskularizačním operacím u pacientů s ICHS.

<b>Tabulka 1 Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT</b>					
	<u>Poměr kardiovaskulárních příhod, počet (%)</u>			<u>Amlodipin vs. Placebo</u>	
Výstup	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizik (HR) (95% CI)	p- hodnota
<u>Primární cílový parametr</u>					
Kardiovaskulární nežádoucí příhoda	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Neuplatňuje se	0,04
Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Zkratky: CHF, městnavé srdeční selhání (congestive heart failure); CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II-IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů s chronickým srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nedošlo po podání amlodipinu ke zvýšení rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo



užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

## 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 lehké 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]  $p=0,20$ .

## 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 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo souběžně s jídlem.

#### 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.

#### 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.

Po perorálním (a intravenózním) 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 a vazba na bílkoviny

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře resorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

##### Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35–50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

##### Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení 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.

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

#### *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 angiotensin konvertujícího enzymu i antagonistů receptoru angiotensinu 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 angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotensinu 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 myši.

### Amlodipin

#### Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50× vyšší, než je maximální doporučená dávka u lidí vztažená na mg/kg.

#### Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem *per os* (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### Kancerogenita, mutagenita

U potkanů a myši léčených amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyla zjištěna kancerogenita. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg vztažené na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s lékem související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Povidon K30

Hydroxid sodný

Mannitol

Mikrokrystalická celulóza

Meglumin

Sodná sůl kroskarmelózy

Žlutý oxid železitý (E 172)

Magnesium-stearát (E 470b)

Červený oxid železitý (E172) [pouze pro 40 mg/10 mg a 80 mg/5 mg]

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

40 mg/5 mg a 40 mg/10 mg

Blistr (OPA/Al/PVC fólie - Al fólie): 30 a 100 tablet, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC fólie - Al fólie): 30 × 1 a 100 × 1, v krabičce.

80 mg/5 mg a 80 mg/10 mg

Blistr (OPA/Al/PVC fólie - Al fólie): 28, 30 a 100 tablet, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC fólie - Al fólie): 28 × 1, 30 × 1 a 100 × 1, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Tamloset 40 mg/5 mg tablety: 58/1039/16-C

Tamloset 40 mg/10 mg tablety: 58/1040/16-C

Tamloset 80 mg/5 mg tablety: 58/1041/16-C

Tamloset 80 mg/10 mg tablety: 58/1042/16-C

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

Datum první registrace: 14. 2. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 5. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).