

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

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

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) and 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

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

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) and 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Každá 40 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 54,3 mg laktózy.

Každá 80 mg/5 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Každá 80 mg/10 mg/12,5 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Každá 80 mg/10 mg/25 mg tableta obsahuje 108,7 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

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

okrúhle, bikonvexné, dvojvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L1. Druhá vrstva tablety je hnedožltá, škvritá.

Rozmer tablety: priemer približne 10 mm

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

oválne, bikonvexné, dvojvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L2. Druhá vrstva tablety je ružová, škvritá.

Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm

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

oválne, bikonvexné, dvojvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená L3. Druhá vrstva tablety je oranžová, škvritá.

Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm

Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety:

oválne, bikonvexné, dvojvrstvé tablety. Jedna vrstva tablety je biela alebo takmer biela, označená

L4. Druhá vrstva tablety je hnedožltá, škvrnitá.
Rozmer tablety: približne 18 mm x 9 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tolvecamo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie, ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený telmisartanom/hydrochlórtiazidom užívaným ako dvojzložkový liek a amlodipínom ako jednozložkový liek, podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako sú v kombinácii, ale ako samostatné tablety.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily.
Tento liek nie je vhodný na začiatočnú liečbu.

Predtým, ako pacienti prejdú na liečbu liekom Tolvecamo, majú mať stav upravený stabilnými dávkami všetkých troch antihypertenzív užívaných v rovnakom čase. Dávka má byť stanovená podľa dávok jednotlivých zložiek v čase zmeny liečby.

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Liek Tolvecamo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3). Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Liek Tolvecamo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene dávkovanie nemá prekročiť 40/5/12,5 mg jedenkrát denne.

Tiazidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pri zvyšovaní dávky amlodipínu je potrebná opatnosť. Farmakokinetika amlodipínu nebola skúmaná u závažnej poruchy funkcie pečene.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tolvecamo u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tolvecamo tablety sú na perorálne použitie a majú sa zapíť tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné sulfónamidové deriváty (pretože hydrochlórtiazid je liek odvodený od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné žlčové poruchy.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Obštrukcia výtokovej časti z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy).

Súbežné užívanie lieku Tolvecamo s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR (rýchlosť glomerulárnej filtrácie) < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (Angiotensin II Receptor Antagonists -AIIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby AIIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Liek Tolvecamo sa nesmie podávať pacientom s cholestázou a obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho, liek Tolvecamo sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s liekom Tolvecamo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

U pacientov s poruchou funkcie pečene je biologický polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie. Pri zvyšovaní dávky amlodipínu je potrebná opatnosť.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Liek Tolvecamo sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s použitím lieku Tolvecamo u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku. Skúsenosti s liekom Tolvecamo sú u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Tieto stavy sa musia pred podávaním lieku Tolvecamo upraviť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne monitorovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých cievy tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

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

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť glukózovú toleranciu, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s liečbou tiazidovými diuretikami; pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v lieku Tolvecamo sa však nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalivosť, nepokoj, bolesti svalov alebo kĺče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (Adrenocorticotropic hormone - ACTH) (pozri časť 4.5).

- **Hyperkaliémia**

Na druhej strane, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou lieku Tolvecamo. Hoci pri lieku Tolvecamo sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S liekom Tolvecamo sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- **Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza**

Nie sú dôkazy o tom, že liek Tolvecamo znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanú diuretikami. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- **Hyperkalciémia**

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prištítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- **Hypomagneziémia**

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagnezému (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u ostatných rás, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

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

Všeobecné

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretik, vrátane hydrochlórtiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretik považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú počas niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zväziť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii

kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCT). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCT.

Pacientov užívajúcich HCT je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCT bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, liek Tolvecamo sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Pacienti so zlyhávaním srdca

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

Laktóza a sodík

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie týkajúce sa telmisartanu a hydrochlórtiazidu

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Zriedkavo boli hlásené prípady s antagonistami receptorov angiotenzínu II (vrátane lieku Tolvecamo). Súbežné podávanie lítia a lieku Tolvecamo sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylopenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty).

Ak sú tieto látky predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlórtiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu).

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa liek Tolvecamo podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (napr. digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na *torsade de pointes*.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Srdcové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitálisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Pri súbežnom podávaní telmisartanu s digoxínom bolo pozorované zvýšenie strednej hodnoty najvyššej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %). Pri začatí, pri úprave a prerušení liečby telmisartanom sa kontrolujú hladiny digoxínu kvôli zachovaniu hladín v rámci terapeutického rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrochlórtiazidom.

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drugs t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretík a antihypertenzné účinky antagonistov receptora angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má kombinácia podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdií viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC₀₋₂₄ a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Vazopresorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok pressorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfínpyrazon a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo vápnik šetriace lieky (napr. liečba s vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperiden) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a zosilniť ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledujúce lieky môžu zvyšovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

Interakcie týkajúce sa amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

CYP3A4 inhibítory: Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavovať u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávky.

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

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

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

fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.

Účinok amlodipínu na iné lieky

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

Takrolimus: Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi ak je podávaný s amlodipínom, farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

Klaritromycín: Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom existuje zvýšené riziko hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov.

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

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

Simvastátin: Súčasné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je hraničná dávka simvastatínu 20 mg denne.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tolvecamo je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3). Tolvecamo sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a môže sa používať len vtedy, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod (pozri časť 4.4).

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa stanoví gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

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

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlórtiazidu počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálno-placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopénia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzií placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

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

Dojčenie

Používanie lieku Tolvecamo sa neodporúča počas dojčenia. Uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie sú dostupné žiadne informácie o používaní telmisartanu počas dojčenia.

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka.

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

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a hydrochlórtiazidu na fertilitu samcov a samíc.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolvecamo môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas užívania lieku Tolvecamo sa môžu ojedinele vyskytnúť závraty alebo ospalosť. Ak pacienti užívajúci liek Tolvecamo trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava. Zriedkavo sa môže vyskytnúť závažný angioedém ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Telmisartan	Amlodipín	HCT	Telmisartan + HCT
<i>Infekcie a nákazy</i>	Menej časté	infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, vrátane cystitídy			
	Zriedkavé	sepsa, vrátane sepsy s fatálnym záverom ¹			Bronchitída, faryngitída, sinusitída
	Neznáme			Zápal slinnej žľazy	
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)</i>	Neznáme			Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Menej časté	Anémia			
	Zriedkavé	Eozinofília, trombocytopenia		trombocytopénia a (občas s purpurou)	
	Veľmi zriedkavé		Leukocytopénia, trombocytopenia		
	Neznáme			Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza	

<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé	Precitlivosť, anafylaktická reakcia			Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus ²
	Veľmi zriedkavé		Alergické reakcie		
	Neznáme			Anafylaktická reakcia, precitlivosť	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Neznáme			Nedostatočne kontrolovateľný diabetes mellitus	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté			Hypomagneziémia	
	Menej časté	Hyperkaliémia			Hypokaliémia
	Zriedkavé	Hypoglykémia (u diabetikov)		Hyperkalciiémia	Hyperuricémia, hyponatriémia
	Veľmi zriedkavé		Hyperglykémia	Hypochloremická alkalóza	
	Neznáme			Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolemia, hyperglykémia, hypovolémia	
<i>Psychické poruchy</i>	Menej časté		Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia		Úzkosť
	Zriedkavé		Zmätenosť		Depresia
	Neznáme			Nepokoj	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté		Somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)		Závrat
	Menej časté		Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia		Synkopa, parestézia
	Zriedkavé	Somnolencia		Bolesť hlavy	Insomnia, poruchy spánku
	Veľmi		Zvýšený		

	zriedkavé		svalový tonus, periférna neuropatia		
	Neznáme		Extrapyramídové poruchy	Točenie hlavy	
<i>Poruchy oka</i>	Časté		Poruchy videnia (vrátane diplopie)		
	Zriedkavé				Poruchy videnia, rozmazané videnie
	Neznáme			Xantopsia, choroidálna efúzia akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom,	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Menej časté		Tinitus		Vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Časté		Palpitácie		
	Menej časté	Bradykardia	Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a predsieňovej fibrilácie)		Tachykardia, arytmia
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu		
<i>Poruchy ciev</i>	Časté		Nával horúčavy		
	Menej časté		Hypotenzia		Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
	Veľmi zriedkavé		Vaskulitída		
	Neznáme			Nekrotizujúca vaskulitída	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté		Dyspnoe		
	Menej časté	Kašeľ	Kašeľ, rinitída		Dyspnoe
	Zriedkavé				Respiračná tieseň (vrátane pneumonitíd y a pľúcneho edému)
	Veľmi zriedkavé	Intersticiálne ochorenie pľúc ¹		Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	
<i>Poruchy</i>	Časté		Bolesť brucha,	Nauzea	

<i>gastrointestinálneho traktu</i>			nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)		
	Menej časté		Vracanie, sucho v ústach		Vracanie, sucho v ústach, flatulencia
	Zriedkavé	Žalúdočný dyskomfort			Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída
	Veľmi zriedkavé		Pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy		
	Neznáme			Pankreatitída, žalúdočný dyskomfort	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Zriedkavé				Abnormálna funkcia pečene/poruha pečene ¹
	Veľmi zriedkavé		Hepatitída, žltáčka, zvýšenie hepatálnych enzýmov ³		
	Neznáme			Hepatoceľulárna a žltáčka, cholestatická žltáčka	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Menej časté		Alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária		
	Zriedkavé	Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka			Angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, hyperhidróza, urtikária

	Veľmi zriedkavé		Angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita		
	Neznáme		Toxická epidermálna nekrolýza	Syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté		Opuch členkov, svalové kŕče		
	Menej časté		Artralgia, myalgia, bolesť chrbta		Bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia
	Zriedkavé	Artróza, bolesť šliach			Artralgia, svalové kŕče, bolesť v končatinách
	Neznáme			Slabosť	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Menej časté	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)	Porucha močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia		
	Neznáme			Intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté		Impotencia, gynecomastia		Erektálna dysfunkcia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Veľmi časté		Edém		
	Časté		Únava, asténia		
	Menej časté	Asténia	Bolesť na hrudi, bolesť, celková		Bolesť na hrudi

			nevoľnosť		
	Zriedkavé				Príznaky podobné chrípke, bolesť
	Neznáme			Pyrexia	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Menej časté		Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti		Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
	Zriedkavé	Pokles hemoglobínu			Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi, zvýšené hladiny pečenej enzýmov
	Neznáme			Zvýšená hladina triglyceridov	

¹ Ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

² Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

³ Najčastejšie v súčinnosti s cholestázou

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Na základe skúseností s telmisartanom po uvedení lieku na trh sa väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Kauzálny vzťah však nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí sú obmedzené.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia; hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Dostupné informácie pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a novej reflexnej tachykardii. Pre amlodipín bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vedúca až k šoku s fatálnym koncom.

Ako dôsledok predávkovania amlodipínom bol zriedkavo hlásený nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu.

Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Telmisartan a amlodipín sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Liečba závisí od času od užitia a závažnosti symptómov. Pacientova funkcia srdca a pľúc má byť starostlivo monitorovaná a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania do 2 hodín po podaní.

Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín a má sa venovať pozornosť sledovaniu objemu tekutín v obehu a diurézy. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene sa majú podať náhrady solí a objemu. Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Glukonát vápenatý aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu vápnikových kanálov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém; antagonisty angiotenzínu II, iné kombinácie; ATC kód: C09DX08.

Tolvecamo je kombinácia telmisartanu - antagonistu receptora angiotenzínu II, amlodipínu - blokátora kalciového kanála a hydrochlórtiazidu - tiazidového diuretika.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptoru (subtyp 1, AT₁) angiotenzínu II. Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich novej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo antagonist a vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do srdcového svalu a hladkých svalov ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšením vylučovaním draslíka a bikarbonátu v moči a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojeného s týmito diuretikami, a to cez predpokladanú blokádu systému renín-angiotenzín-aldosterón.

Farmakodynamické účinky

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný až do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná účinnosť postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálny pokles krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4 – 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania v bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je konzistentne nad 80 % po dávkach 40 mg a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv z iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia počas niekoľkých dní na hodnoty pred liečbou bez prejavu „rebound“ hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

U pacientov s hypertenziou dávkovanie jedenkrát denne prináša klinicky významné zníženie krvného tlaku (v polohe ležmo aj v stoji) počas 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku nie je akútna hypotenzia dôsledkom podávania amlodipínu. Amlodipín nie je spojený so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť trojkombinácie

V štúdií (n = 393) hodnotiacej účinnosť a bezpečnosť telmisartanu 80 mg/amlodipínu 5 mg/hydrochlórtiazidu 12,5 mg (TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg) pri liečbe hypertenzie nekontrolovanej telmisartanom 80 mg/amlodipínom 5 mg (TA 80 mg/5 mg), pacienti s pretrvávajúcim zvýšeným krvným tlakom podstúpili 8-týždňové dvojito zaslepené obdobie. Tí, ktorí nedosiahli cieľovú hodnotu počas prvých 6 týždňoch boli náhodne priradení buď k TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg alebo TA 80 mg/5 mg. Po 8 týždňoch liečby v skupine s trojkombináciou sa preukázal signifikantne výraznejší pokles priemerných hodnôt DTK (diastolický tlak krvi) a STK (systolický tlak krvi) v sede v porovnaní so skupinou s dvojkombináciou, s rozdielom -3,9 mmHg (95 % IS: -5,3 až -2,4; p < 0,0001) a -5,3 mmHg (95 % IS: -7,6 až -3,1; p < 0,0001).

V inej štúdií (n = 132) bolo cieľom porovnať účinky TAH 80 mg/5 mg/12,5 mg na zníženie krvného tlaku s telmisartanom 80 mg/hydrochlórtiazidom 12,5 mg (TH 80 mg/12,5 mg) u pacientov s esenciálnou hypertenziou s nedostatočnou kontrolou. Pacienti náhodne dostávali dvojito zaslepenú liečbu buď TAH alebo TH počas 8 týždňov, po 6-týždňovom úvodnom období liečby TH 80 mg/12,5 mg. Po 8 týždňoch liečby v skupine s trojkombináciou sa preukázal signifikantne výraznejší pokles priemerných hodnôt DTK a STK v sede, v porovnaní so skupinou s dvojkombináciou, s rozdielom -6,2 mmHg (95 % IS: -8,6 až -3,8; p < 0,0001) a -8,6 mmHg (95 IS: -13,0 až -4,1; p = 0,0002).

V 8-týždňovej štúdií (n = 310) pacienti s hypertenziou podstúpili 4-týždňové úvodné obdobie liečby s TA 40 mg/5 mg. Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou po 4 týždňoch napriek liečbe TA boli potom náhodne rozdelení tak, aby dostávali TAH 40 mg/5 mg/12,5 mg alebo TA 40 mg/5 mg počas 2 týždňov. Potom pacienti podstúpili 6-týždňové liečebné obdobie s vyššou dávkou TAH 80 mg/10 mg/12,5 mg a TA 80/10 mg. Skupina TAH preukázala signifikantne výraznejší pokles priemerného STK v sede v porovnaní so skupinou TA (-18,7 [1,1] oproti -12,2 [1,1] mmHg, p < 0,001). Podobné výsledky boli pozorované pri zmenách priemerného DTK v sede (9,3 [0,6] oproti -7,0 [0,6] mmHg; p = 0,013).

Klinická účinnosť a bezpečnosť dvojkombinácie

V dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdií (účinnosť hodnotená u n = 687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na liečbu kombináciu 80 mg/12,5 mg, bol preukázaný postupne znižujúci účinok na tlak krvi pri kombinácii s dávkami 80 mg/25 mg v porovnaní s pokračujúcou liečbou s dávkami 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mmHg (STK/DTK) (rozdiel korigovaných priemerných hodnôt oproti východiskovým hodnotám). V štúdií s následným sledovaním kombinácie dávok 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte ďalej znížil (čo viedlo k celkovému poklesu o 11,5/9,9 mmHg (STK/DTK).

V súhrnnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní oproti valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (účinnosť hodnotená u n = 2 121 pacientov) bol preukázaný signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku (STK/DTK) o 2,2/1,2 mmHg (rozdiel korigovaných priemerných hodnôt oproti východiskovým hodnotám) v prospech kombinácie telmisartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/25 mg.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA (tranzitórny ischemický atak), periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % IS 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

Pre telmisartan sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová

príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % IS 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdií HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou inhibítorov ACE do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % IS 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % IS 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % IS 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00 – 2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14 – 3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

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

ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo

predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín (blokátor vápnikových kanálov) 2,5 mg – 10 mg/deň alebo lizinopril (inhibitor ACE) 10 mg – 40 mg/deň ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 mg – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (> 6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom: pomer rizika (RR) 0,98; 95 % IS (0,90 – 1,07), $p = 0,65$. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38; 95 % IS [1,25 – 1,52], $p < 0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02], $p = 0,20$.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50 000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~100 000 mg) (pozri tiež časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb nemá súbežné podávanie amlodipínu, hydrochlórtiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú 0,5 – 1,5 hodiny po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a pre 160 mg bola 58 %.

Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu s redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme. Amlodipín: Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní Tolvecama sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), zväčša na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Amlodipín: Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukázali, že sa cirkulujúci amlodipín viaže na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

Hydrochlórtiazid sa viaže zo 68 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke ¹⁴C-značeného telmisartanu predstavuje glukuronid asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Amlodipín: Plazmatický eliminačný polčas je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dávke.

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ¹⁴C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou cestou biliárnej exkrécie. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250 – 300 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna v dávkach 20 mg – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

Amlodipín a hydrochlórtiazid vykazujú lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Starší ľudia

U mladších (< 65 rokov) a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladších ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má u starších pacientov tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu AUC a predĺženiu polčasu eliminácie. Zväčšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2 – 3-krát vyššie u žien ako u mužov.

V klinických skúšaní sa však u žien nepozoroval signifikantý nárast v odpovedi krvného tlaku alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania.

U žien bol trend k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlórtiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min, v priemere okolo 50 ml/min) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlórtiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol počas vylučovania hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

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

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach medzi 1,25 mg a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súvisiace s telmisartanom a hydrochlórtiazidom

V predklinických štúdiách bezpečnosti so súbežným podávaním telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom expozícia dávkam porovnateľným s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolala iné ďalšie nálezy, ako boli pozorované pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptorov angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou roztoku chloridu sodného a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako sú nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myši sa v *in vitro* štúdiách po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity ani relevantnej klastogénnej aktivity, a tiež žiadny dôkaz karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod pozri časť 4.6.

Súvisiace s amlodipínom

Reprodukčná toxikológia

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

Poruchy fertility

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

Karcinogenéza, mutagenéza

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

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

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón K30
hydroxid sodný
laktóza, monohydrát
meglumín
krosopovidón
celulóza, mikrokryštalická
stearyl-fumarát sodný
škrob, predželatinovaný
karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A)
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
oxid železitý, žltý (E172) (len v 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg a 80 mg/10 mg/25 mg)
oxid železitý, červený (E172) (len v 80 mg/5 mg/12,5 mg and 80 mg/10 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister OPA/Alu/PVC//Alu: 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tabliet v škatuľke.
Blister OPA/Alu/PVC//Alu, kalendárové balenie: 28, 56 a 84 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Tolvecamo 40 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/0093/24-S
Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg tablety: 58/0094/24-S
Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg tablety: 58/0095/24-S
Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg tablety: 58/0096/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

4/2024

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