

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Telassmo 40 mg/5 mg tablete
 Telassmo 40 mg/10 mg tablete
 Telassmo 80 mg/5 mg tablete
 Telassmo 80 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Telassmo 40 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Telassmo 40 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Telassmo 80 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Telassmo 80 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Telassmo 40 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 146,54 mg sorbitola.

Telassmo 40 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 146,54 mg sorbitola.

Telassmo 80 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 293,08 mg sorbitola.

Telassmo 80 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 293,08 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

40 mg/5 mg: Ovalne, rahlo izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je rjavkasto rumena, marmorirana. Druga stran tablete je bela ali skoraj bela, z vtisnjeno oznako K3. Velikost: 16 mm x 8,5 mm.

40 mg/10 mg: Ovalne, rahlo izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je rjavkasto rumena, marmorirana. Druga stran tablete je bela ali skoraj bela, z vtisnjeno oznako K2. Velikost: 16 mm x 8,5 mm.

80 mg/5 mg: Ovalne, rahlo izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je rjavkasto rumena, marmorirana. Druga stran tablete je bela ali skoraj bela. Velikost: 18 mm x 9 mm.

80 mg/10 mg: Ovalne, rahlo izbočene, dvoslojne tablete. Ena stran tablete je rjavkasto rumena, marmorirana. Druga stran tablete je bela ali skoraj bela, z vtisnjeno oznako K1. Velikost: 18 mm x 9 mm.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Telassmo je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, katerih stanje je že ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo telmisartana in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Telassmo je ena tableta na dan.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Telassmo, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Telassmo mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Največji dnevni odmerek amlodipina je 10 mg in največji dnevni odmerek telmisartana 80 mg.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali pri bolnikih na hemodializi. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost, ker se amlodipin in telmisartan med dializo ne odstranita.

Jetrna okvara

Zdravilo Telassmo je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro priporočljivega odmerjanja niso ugotavljali, zato je treba zdravilo Telassmo dajati previdno. Pri teh bolnikih odmerek telmisartana ne sme preseči 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost telmisartana/amlodipina pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Telassmo se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo Telassmo je priporočljivo vzeti s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Bolezni z zaporo žolča.
- Huda okvara jeter.
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Sočasna uporaba zdravila Telassmo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Zdravila Telassmo ne dajemo bolnikom, ki imajo holestazo, bolezeni z zaporo žolča ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri teh bolnikih je jetrni očistek telmisartana predvidoma manjši.

Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina daljša in vrednosti AUC so večje, vendar priporočila o odmerjanju še niso izdelana.

Zdravilo Telassmo moramo previdno dajati bolnikom z zmerno do hudo jetrno okvaro.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar zdravimo s telmisartanom/amlodipinom bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo telmisartana/amlodipina.

Telmisartan in amlodipin se med hemodializo ne odstranita.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom/amlodipinom. Pomanjkanje volumna in/ali natrija moramo uravnati pred začetkom zdravljenja s telmisartanom/amlodipinom.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

PI_Text019003_2	- Updated:	Page 3 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, kot je telmisartan, z akutno hipotenzijo, hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost indicirana pri bolnikih, ki imajo zožitev aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki

Pri teh bolnikih se med zdravljenjem s telmisartanom lahko pojavi hipoglikemija, zato je treba presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali antidiabetikov.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo raven kalija, in/ali za bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in/ali z dodatki kalija. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo, so nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rabdmioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce angiotenzinske konvertaze, tudi telmisartan in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri črni rasi v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Zdravilo Telasmo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorbitol

To zdravilo vsebuje sorbitol. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

80 mg/5 mg tablete in 80 mg/10 mg tablete vsebujejo 293,08 mg sorbitola na tableto, kar ustreza 5 mg/kg/dan, če je telesna masa 58,6 kg. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo, ki tehtajo 58,6 kg ali manj, ne smejo vzeti tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s telmisartanom

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje

PI_Text019003_2	- Updated:	Page 5 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo (nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim).

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov. Pri naštetih oblikah kombiniranega zdravljenja je tveganje povečano. Zlasti veliko je pri kombinaciji z diuretiki, ki zdržujejo kalij, in če jih kombiniramo z nadomestki soli, ki vsebujejo kalij. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če natančno upoštevamo previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali dodatki kalija

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC₀₋₂₄ in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke)

Ob uvedbi telmisartana sta možni posledici predhodnega zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov,

PI_Text019003_2	- Updated:	Page 6 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), izguba zunajcelične tekočine in nevarnost hipotenzije.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Podatki kliničnih preizkušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, kar poveča tveganje za pojav hipotenzije. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Klaritromicin

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Induktorji CYP3A4

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Takrolimus

Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Da bi se izognili toksičnim učinkom takrolimusa, je treba ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, skrbno spremljati njegovo koncentracijo v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin

Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Simvastatin

Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg. V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Telassmo v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Telassmo je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ker vsebuje telmisartan (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Telmisartan

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Uporaba zdravila Telassmo v tem obdobju ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

O uporabi telmisartana v času dojenja ni podatkov.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Plodnost

Telmisartan

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Telassmo ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z antihipertenzivi, kot je zdravilo Telassmo, občasno lahko pojavi omotica ali dremavost. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Telmisartan

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka ($\geq 1 / 10.000$ do $< 1 / 1.000$), in akutna ledvična odpoved.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostnost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu (41,4 %) in placebo (43,9 %). Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preizkušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dogodki in neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, o katerih so poročali v treh dolgotrajnih kliničnih študijah pri skupno 21.642 bolnikih, ki so telmisartan do šest let jemali za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni.

Amlodipin

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	telmisartan
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe sečil, tudi cistitis, okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinusitis	-	občasni
	sepsa, tudi s smrtnim izidom ¹	-	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	-	občasni
	eozinofilija, trombocitopenija	-	redki
	levkocitopenija, trombocitopenija	zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	anafilaški reakcija, preobčutljivost	-	redki
	alergijske reakcije	zelo redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija	-	občasni
	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)		redki
	hiperglikemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost	občasni	občasni
	spremembe razpoloženja (tudi tesnoba)	občasni	
	tesnoba	-	redki
	zmedenost	redki	-
Bolezni živčevja	somnolenca	pogosti	redki
	omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja),	pogosti	-
	tremor, disgevizija, hipestezija, parestezije	občasni	-

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	sinkopa	občasni	občasni
	hipertenzija, periferna nevropatija	zelo redki	-
	ekstrapiramidna motnja	neznana pogostnost	
Očesne bolezni	motnje vida (tudi dvojni vid)	pogosti	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	-
	vertoglavica	-	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	-
	bradikardija	občasni	občasni
	tahikardija	-	redki
	motnje srčnega ritma (tudi ventrikularna tahikardija in atrijska fibrilacija)	občasni	-
	miokardni infarkt	zelo redki	-
Žilne bolezni	zardevanje	pogosti	
	hipotenzija	občasni	občasni ²
	ortostatska hipotenzija	-	občasni
	vaskulitis	zelo redki	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	občasni
	rinitis	občasni	-
	kašelj	občasni	občasni
	intersticijska bolezen pljuč		zelo redki ⁴
Bolezni prebavil	spremembe pri odvajanju blata (tudi driska in zaprtost), navzea	pogosti	-
	bolečine v trebuhu, dispepsija	pogosti	občasni
	driska, napenjanje	-	občasni
	bruhanje	občasni	občasni
	suha usta	občasni	redki
	neprijeten občutek v želodcu, disgevizija	-	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	zelo redki	
	nenormalno delovanje jeter/jetrna bolezen	-	redki ³
	zlatenica	zelo redki	-
	zvišanje ravnih jetrnih encimov	zelo redki*	
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	občasni	redki
	alopecija, purpura, obarvanje kože, eksantem	občasni	-
	pruritus, izpuščaj	občasni	občasni
	hiperhidroza	občasni	občasni

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost	zelo redki	-
	ekcem, eritem, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj	-	redki
	angioedem	zelo redki	redki
	toksična epidermalna nekroliza	neznana	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oteklost gležnjev, mišični krči	pogosti	-
	mialgija	občasni	občasni
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni
	artralgija	občasni	redki
	mišični krči	-	občasni
	bolečine v okončini, bolečine v kitah (simptomi, podobni tendinitisu)	-	redki
Bolezni sečil	ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved	-	občasni
	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode	občasni	-
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca, ginekomastija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	zelo pogosti	-
	utrujenost	pogosti	-
	astenija	pogosti	občasni
	bolečine v prsih	občasni	občasni
	splošno slabo počutje, bolečine	občasni	-
	bolezen, podobna gripi	-	redki
Preiskave	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	občasni	-
	zvišanje ravni kreatinina v krvi	-	občasni
	znižanje ravni hemoglobina, zvišanje ravni sečne kisline v krvi, zvišanje ravni jetrnih encimov, zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi	-	redki

1,2,3,4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje "*Opis izbranih neželenih učinkov*"

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Opis izbranih neželenih učinkov

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preizkušanju PRoFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija

Ta neželeni učinek je bil pogost pri bolnikih z uravnanim krvnim tlakom, katerim so telmisartan

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

predpisali dodatno ob standardnem zdravljenju, da bi zmanjšali obolenost za srčnožilnimi boleznimi.

Nenormalno jetrno delovanje/jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov.

Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila in resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja. Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen.

Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov. Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna. Tudi telmisartan se med hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB04.

Telmisartan

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodrina angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzročata bradikinin.

Pri ljudeh odmerka telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preizkušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preizkušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Kardiovaskularna preventiva

Preizkušanje ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je primerjalo učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila

PI_Text019003_2	- Updated:	Page 14 of 22
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na kardiovaskularne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali več z anamnezo bolezni koronarnih arterij, možganske kapi, TIA, bolezni perifernih arterij ali sladkorno boleznijo tipa 2 in znaki okvare končnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- in mikroalbuminurijo), kar je populacija s tveganjem kardiovaskularnih dogodkov.

Bolnike so randomizirali v eno od naslednjih treh terapevtskih skupin: 80 mg telmisartana (n = 8542), 10 mg ramiprila (n = 8576) ali kombinacija 80 mg telmisartana in 10 mg ramiprila (n = 8502). Bolnike so spremljali povprečno 4,5 leta.

Telmisartan je pokazal podoben učinek kot ramipril, kar zadeva zmanjšanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila v skupini s telmisartanom (16,7 %) podobna kot v skupini z ramiprilom (16,5 %). Razmerje ogroženosti za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5 % IZ 0,93–1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 ob meji 1,13). Delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil v skupini s telmisartanom 11,6 % in v skupini z ramiprilom 11,8 %.

Ugotovili so, da je telmisartan podobno učinkovit kot ramipril glede vnaprej opredeljenega sekundarnega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida in možganske kapi brez smrtnega izida [0,99 (97,5 % IZ 0,90–1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], kar je bil primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), ki je proučevala učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študiji TRANSCEND, ki je imela sicer podobna merila za vključitev kot študija ONTARGET, so bolnike, ki niso prenesli zaviralca ACE, randomizirali na 80 mg telmisartana (n = 2954) ali placebo (n = 2972); enega in drugega so bolniki prejeli poleg standardne oskrbe. Povprečno je spremljanje trajalo 4 leta in 8 mesecev. Ugotovili niso nobenih statistično značilnih razlik v incidenci primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) [15,7 % v skupini s telmisartanom in 17,0 % v skupini s placebom, razmerje ogroženosti 0,92 (95 % IZ 0,81–1,05, p = 0,22)]. Ugotovili so korist telmisartana v primerjavi s placebom glede sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida in možganske kapi brez smrtnega izida [0,87 (95 % IZ 0,76–1,00, p = 0,048)]. Ugotovili niso nobenih znakov koristi glede kardiovaskularne umrljivosti (razmerje ogroženosti 1,03, 95 % IZ 0,85–1,24).

Kašelj in angioedem sta bila s telmisartanom redkejša kot z ramiprilom, hipotenzija pa je bila pogostejša s telmisartanom.

Kombinacija telmisartana in ramiprila ni prinesla dodatne koristi v primerjavi z ramiprilom ali telmisartanom samim. Kardiovaskularna umrljivost in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili s kombinacijo številsko večji. Poleg tega so bile v kraku s kombiniranim zdravljenjem značilno večje incidence hiperkaliemije, odpovedi ledvic, hipotenzije in sinkope. Zato v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati kombinacije telmisartana in ramiprila.

V preizkušanju PROFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) pri bolnikih, starih 50 let ali več, ki so pred kratkim imeli možgansko kap, so med uporabo telmisartana ugotovili večjo incidenco sepse kot med uporabo placeba, 0,70 % v primerjavi z 0,49 % [relativno tveganje 1,43 (95 % interval zaupanja 1,00–2,06)]; incidenca sepse s smrtnim izidom je bila med bolniki, ki so prejeli telmisartan, večja (0,33 %) kot med bolniki, ki so prejeli placebo (0,16 %) [relativno tveganje 2,07 (95 % interval zaupanja 1,14–3,76)]. Opaženo večje pojavljanje sepse v povezavi z uporabo telmisartana je lahko bodisi naključno bodisi povezano z mehanizmom, ki trenutno ni poznan.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preizkušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pektoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pektoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CAD – *coronary artery disease*)

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih; študija se je imenovala CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin v odmerku 5–10 mg, 673 jih je dodatno prejelo enalapril v odmerku 10–20 mg, 655 pa jih je dodatno prejelo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
izidi	srčnožilni dogodki, št. (%)			amlodipin v primerjavi s placebom	
	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95% IZ)	vrednost <i>P</i>
<u>glavni opazovani dogodek</u>					
srčnožilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>posamezne komponente</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI, ki se ni končal s smrtjo	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
kap ali prehodni ishemični napad (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
smrt zaradi srčnožilnih vzrokov	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
ponoven začetek periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Okrajšave: CHF – kongestivno srčno popuščanje; IZ – interval zaupanja; MI – miokardni infarkt; TIA – tranzitorna ishemična ataka					

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preizkušanjih z obremenitvijo, v katerih so

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in obolevnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno kardiovaskularno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu.

Študija zdravljenja za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT)

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezn s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio – RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90–1,07 in vrednost $p = 0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25–1,52 in vrednostjo $p < 0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89–1,02; $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Telmisartan

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa (AUC_{0-∞}) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Posebne populacije

Spol

Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij. Vendar so pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev, vezava na plazemske beljakovine:

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.
Hrana ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se s presnovo v jetih v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke; 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov se izloči v urin.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z jetrno okvaro so zelo omejeni. Ugotovili so, da jetrna okvara zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Starejši bolniki

Čas za doseganje največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben. Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja. Povečanje AUC in razpolovne dobe izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Telmisartan

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine.

Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah o reproduktivni toksičnosti pri podganah so po dajanju velikih odmerkov opazili zapoznel porod, težaven porod in manjše preživetje plodov in zaroda. Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m²) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid
povidon K30
meglumin
laktoza monohidrat
sorbitol
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev stearilfumarat
manitol
brezvodni koloidni silicijev dioksid
stearinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 98 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02287/001-032

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 2. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 2. 2022