SPRAWDZONO POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2019 -11- 21

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telam, 80 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletka dwuwarstwowa, barwy białej lub prawie białej z jednej strony, żółtej z drugiej strony, dopuszczalne nieznaczne nakropienia po stronie żółtej, podłużne (14,7 - 15,3 mm x 7,0 - 7,6 mm), obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające
Produkt leczniczy Telam 80 mg + 10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu leczniczego Telam 40 mg + 10 mg lub Telam 80 mg + 5 mg.

Leczenie zastępcze
Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te produkty produktem leczniczym Telam zawierającym takie same dawki obu składników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka produktu leczniczego to jedna tabletka na dobę.
Maksymalna zalecana dawka to jedna tabletka 80 mg telmisartanu + 10 mg amlodypiny na dobę. Ten produkt leczniczy jest wskazany do leczenia długoterminowego.
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amlodypiny i spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające
Produkt leczniczy Telam o mocy 40 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Telam 40 mg + 10 mg lub Telam 80 mg + 5 mg.

Przed użyciem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i telmisartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na podawanie produktu złożonego.
U pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Telam o mocy 40 mg + 5 mg raz na dobę, zmniejszając dawkę amlodypiny bez zmniejszania całkowitego oczekiwanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie zastępcze
Pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą przyjmować produkt leczniczy Telam, zawierający te same dawki składników - jedna tabletka raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Jest dostępnych mało danych o pacjentach w bardzo podeszłym wieku.
U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykłe schematy dawkowania amlodypiny, niemniej jednak dawka powinna być zwiększana z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną w tej grupie pacjentów ponieważ amlodypina i telmisartan nie są usuwane podczas dializy (patrz także punkt 4.4).
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy Telam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
Należy zachować ostrożność podczas podawania telmisartanu łącznie z amlodypiną pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności telmisartanu podawanego łącznie z amlodypiną u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Podanie doustne
Produkt leczniczy Telam może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Telam popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedrożność przewodów żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny)

- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie telmisartanu łącznie z amlodypiną z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenie czynności wątroby
Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens. . U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC większe; zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone. Leczenie amlodypiną należy zatem rozpocząć od mniejszych dawek z zalecanego zakresu, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki.
Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną u tych pacjentów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki
W przypadku stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane podczas dializy.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa
Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi np. intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Przed zastosowaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia podczas stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną, pacjenta należy położyć. W razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-AngiotensinAldosterone-system RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II(ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie

inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczu lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niestabilna dusznica bolesna, ostry zawał mięśnia sercowego
Brak danych uzasadniających stosowanie telmisartanu łącznie z amlodypiną u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną oraz podczas lub w ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca
W długoterminowym badaniu klinicznym amlodypiny kontrolowanym placebo u pacjentów, z ciężką niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA), zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie pacjentów leczonych amlodypiną niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Dlatego też pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności w przyszłości.

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe
U tych pacjentów po zastosowaniu telmisartanu może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może wystąpić konieczność modyfikacji dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia
Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:
- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)

- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. spowodowane zakażeniem), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rabdomioliza, rozległy uraz).

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi u tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku dawkę amlodypiny należy zwiększać z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inne
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą naczyniowo-mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Sód
Produkt Telam zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego produktu złożonego.

Interakcje wspólne dla obu składników
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania

Pozostałe leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie hipotensyjne telmisartanu stosowanego łącznie z amlodypiną może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hipotensyjnym
Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu stosowanego łącznie z amlodypiną, np. baklofen, amifostyna, leki neuroleptyczne oraz przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol.

Kortykosteroidy (podawanie ogólnoustrojowe)
Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z telmisartanem

Jednoczesne podawanie następujących produktów nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu
Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki

moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)
Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II.
U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym nawet do ostrej niewydolności nerek, która jednak ma na ogół charakter odwracalny. Dlatego takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl
W jednym badaniu skojarzone stosowanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Digoksyna
Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4
Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna czy klarytromycyna, werapamil

lub diltiazem) może powodować zwiększenie ekspozycji na amlodypinę, prowadzące do zwiększenia ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym może być konieczne monitorowanie kliniczne oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4
Jednoczesne stosowanie amlodypiny ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Dantrolen (infuzja)
U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Grejpfrut i sok grejpfrutowy
Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Telam z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność, powodując nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Takrolimus
Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

Cyklosporyna
Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR)
Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Symwastatyna
Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. Z tego względu dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej telmisartanu podawanego

łącznie z amlodypiną u zwierząt.

Telmisartan
Nie zaleca się przyjmowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały toksyczność dotyczącą rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina
Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w okresie ciąży.
W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Nie zaleca się stosowania telmisartanu łącznie z amlodypiną ze względu na brak danych dotyczących przyjmowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Należy stosować alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność
Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych produktu złożonego lub poszczególnych składników produktu.
Nie przeprowadzono oddzielnych badań toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzonego stosowania telmisartanu i amlodypiny.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na

płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, takich jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (patrz punkt 4.8). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie należy wykonywać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów).
Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów, z których ponad 2500 otrzymywało telmisartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10000), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną**	**Telmisartan**	**Amlodypina**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Niezbyt często		infekcje górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza	
Rzadko	zapalenie pęcherza	posocznica, w tym zakończona zgonem[1]	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	

Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój, bezsenność		stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena, ból głowy, parestezja		
Rzadko	omdlenia, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenia odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy, hipertonia mięśniowa
Zaburzenia oka			
Często			zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	zawroty głowy		szumy uszne
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	niedociśnienie, ortostatyczne niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	kaszel	duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa
Bardzo rzadko	śródmiąższowa choroba płuc[3]		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Często			zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia)
Niezbyt często	ból brzucha, biegunka, nudności	wzdęcia	
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej	dyskomfort w jamie brzusznej	
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby[2]	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	świąd	nadmierne pocenie się	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko	wyprysk, rumień, wysypka	obrzęk naczynioruchowy (zakończony zgonem), wysypka polekowa, toksyczna wysypka, pokrzywka	

Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznana			zespół toksycznej nekrolizy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Często			obrzęk okolic kostek
Niezbyt często	bóle stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg), bóle mięśni		
Rzadko	ból pleców, bóle kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często		zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	zaburzenia erekcji		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	

[1]: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie

[2]: większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu produktu do obrotu związanych z telmisartanem występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest większe u Japończyków.

[3]: po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc

(głównie śródmiąższowego zapalenia płuc oraz eozynofilowego zapalenia płuc)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Objawy przedmiotowe i podmiotowe będą prawdopodobnie zgodne z nasilonym działaniem farmakologicznym. Oczekuje się, że najbardziej widocznymi objawami przedawkowania telmisartanu będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia; zgłaszano również występowanie bradykardii, zawrotów głowy, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz ostrej niewydolności nerek. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe łącznie ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie
Pacjentów należy dokładnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od przedawkowania oraz od nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zarówno telmisartanu i amlodypiny może być użyteczny węgiel aktywny.

Należy często monitorować poziom elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy niezwłocznie umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Dożylne podanie glukonianu sodu może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych.
W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało jej wchłanianie.

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, produkty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II oraz antagonistów wapnia;
Kod ATC: C09DB04.

Produkt leczniczy Telam łączy dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym

i komplementarnych mechanizmach działania w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym: antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan oraz pochodną dipirydynową z grupy leków blokujących kanały wapniowe, amlodypinę.

Połączenie obu substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy z tych składników oddzielnie.

Stosowanie produktu leczniczego Telam raz na dobę powoduje skuteczne i konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym 24-godzinnym okresie stosowania leku.

Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT_1) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki produktu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z produktami leczniczymi z innych klas leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych

telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina
Amlodypina jest pochodną dihydropirydyny, inhibitorem napływu jonów wapnia do komórek (hamuje napływ jonów przez wolny kanał wapniowy, antagonista jonów wapnia), hamuje przez błonowy napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, prowadząc do zmniejszenia oporu naczyń obwodowych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Dane eksperymentalne wskazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dla dihydropirydyny oraz innych niż dihydropirydyna. Amlodypina jest selektywna względem naczyń; silniej oddziałuje na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych niż komórki mięśnia sercowego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny powodowały obniżenie oporności naczyń krwionośnych w nerkach i zwiększenie współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmian frakcji filtracyjnej lub białkomoczu.
Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca
Badania hemodynamiczne i kontrolowane próby kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA) wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca (klasa III-IV według NYHA) otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego ryzyka zgonu i powikłań związanych z niewydolnością serca.
W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Telmisartan łącznie z amlodypiną
W 8-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepym badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną powodowało znacząco większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia w porównaniu do monoterapii każdym z leków.

Produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną wykazywał zależne od dawki obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie dawek terapeutycznych, wynoszące -21,8/-16,5 mmHg (40 mg + 5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg + 5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg + 10 mg) oraz -26,4/-20,1 mmHg (80 mg + 10 mg). Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg osiągnięto odpowiednio u 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacjentów. Wartości skorygowano o wartość początkową oraz kraj.

Większość działania przeciwnadciśnieniowego osiągano w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 1050 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (DBP ≥100 mmHg), zadowalającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7 – 51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego zawierającego amlodypinę 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg przy dawce 40 mg + 5 mg; - 22,5/-19,1 mmHg przy dawce 80 mg + 5 mg) były porównywalne lub większe niż po dawce amlodypiny 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) i związane z niższym odsetkiem obrzęków (1,4% przy dawce 40 mg + 5 mg; 0,5% przy dawce 80 mg + 5 mg; 17,6% przy dawce amlodypiny 10 mg).

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzone w podgrupie 562 pacjentów potwierdziły wyniki obserwowane w przypadku zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w ciągu całego 24-godzinnego okresu dawkowania.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepym badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 5 mg otrzymało produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną (40 mg + 5 mg lub 80 mg + 5 mg) lub tylko amlodypinę (5 mg lub 10 mg). Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza zarówno od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg przy dawce 40 mg + 5 mg, 80 mg + 5 mg w porównaniu do -

6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg przy dawce amlodypiny 5 mg lub 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (56,7%, 63,8% przy dawce 40 mg + 5 mg oraz 80 mg + 5 mg w porównaniu do 42%, 56,7% przy dawce amlodypiny 5 mg i 10 mg). Odsetek obrzęków był znacząco niższy po dawce 40 mg + 5 mg i 80 mg + 5 mg w porównaniu do amlodypiny 10 mg (odpowiednio 4,4% w porównaniu do 24,9%).

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepym badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 10 mg otrzymało produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną (40 mg + 10 mg lub 80 mg + 10 mg) lub tylko amlodypinę 10 mg. Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/ -9,3 mmHg przy dawce 40 mg + 10 mg, 80 mg + 10 mg w porównaniu do -7,4/-6,5 mmHg przy dawce amlodypiny 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek normalizacji rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (63,7%, 66,5% przy dawce 40 mg + 10 mg, 80 mg + 10 mg w porównaniu do 51,1% przy dawce amlodypiny 10 mg).

W dwóch analogicznych otwartych powtórnych badaniach długoterminowych, przeprowadzonych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, działanie produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną utrzymywało się w okresie badania. Ponadto wykazano, że u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną 40 mg + 10 mg, osiągnięto dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki telmisartanu i amlodypiny do 80 mg + 10 mg.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną w programie badań klinicznych była niska; działania niepożądane obserwowano zaledwie u 12,7% leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były obrzęk i zawroty głowy, patrz także punkt 4.8. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub ciężkich działań niepożądanych. Epizody związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony oraz obrzęk) występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących amlodypinę 10 mg. W badaniu czynnikowym odsetek obrzęków wynosił 1,3% dla dawki telmisartanu i amlodypiny 40 mg + 5 mg oraz 80 mg + 5 mg, 8,8% dla dawki telmisartanu i amlodypiny 40 mg + 10 mg oraz 80 mg + 10 mg oraz 18,4% dla amlodypiny 10 mg. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli po amlodypinie 5 mg, odsetek obrzęków wynosił 4,4% dla dawki 40 mg + 5 mg i 80 mg + 5 mg oraz 24,9% dla amlodypiny 10 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną było podobne bez względu na wiek i płeć oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Produkt leczniczy z telmisartanem i amlodypiną nie był badany u pacjentów bez nadciśnienia. Telmisartan był badany w dużym badaniu z udziałem 25620 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ONTARGET). Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą, stabilną dusznicą, dusznicą naczynioskurczową oraz chorobą wieńcową udokumentowaną badaniem angiograficznym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu złożonego
Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną są równoważne dla biodostępności telmisartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wchłanianie
Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia produktu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Jedzenie nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja
Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.
Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Nie wykazano aktywności farmakologicznej tych związków.
Amlodypina jest intensywnie (w około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja
Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.
Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).
Eliminacja amlodypiny z osocza jest dwufazowa; okres półtrwania w fazie końcowej wynosi w przybliżeniu 30 do 50 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskuje się po 7-8 dniach ciągłego dawkowania. Z moczem wydalane jest 10% amlodypiny oraz 60% metabolitów amlodypiny.

Liniowość lub nieliniowość
Niewielkie zmniejszenie wartości AUC dla telmisartanu nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.
Właściwości farmakokinetyczne amlodypiny mają charakter liniowy.

Dzieci i młodzież (≤ 18 lat)
Brak danych farmakokinetycznych dla populacji pacjentów pediatrycznych.

Płeć
Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku. Szczytowe stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągane równie szybko niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano tendencję do obniżania się klirensu amlodypiny, co powodowało zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zaburzenia czynności wątroby
Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania telmisartanu w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się niższy klirens amlodypiny, co skutkuje wzrostem AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ profile toksyczności telmisartanu i amlodypiny w badaniach przedklinicznych nie nakładały się na siebie, nasilenie toksyczności dla kombinacji obu leków jest mało prawdopodobne. Zostało to potwierdzone w badaniu toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) na szczurach, w którym badano dawki telmisartanu i amlodypiny na poziomie 3,2/0,8, 10/2,5 oraz 40/10 mg/kg.

Dane przedkliniczne, dostępne dla składników tego produktu złożonego przedstawiono poniżej.

Telmisartan
W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli. U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano żadnych wyraźnych dowodów na działanie teratogenne, jednakże po podaniu dawek toksycznych telmisartanu, obserwowano wpływ na rozwój noworodków, w postaci mniejszej

masy ciała oraz opóźnionego otwierania oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Amlodypina

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, licząc w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie obserwowano wpływu amlodypiny maleinianu podawanej doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg na dobę amlodypiny (około 8-krotność* maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (maximum recommended human dose) wynoszącej 10 mg na dobę w przeliczeniu na mg/m^2).
W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypiny bezylan przez 30 dni w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi licząc w mg/kg, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w diecie przez dwa lata, w stężeniu obliczonym w taki sposób, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (w przypadku myszy zbliżona do dwukrotnie większej, a u szczurów dwukrotnie* większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m^2) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów. Badania mutagenności nie wykazały działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Meglumina
Powidon K-25
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Skrobia żelowana, kukurydziana
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25853

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020 -05- 14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2020 -05- 14