

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Teldipin – Телдипин 40 mg/5 mg таблети
Teldipin – Телдипин 40 mg/10 mg таблети
Teldipin – Телдипин 80 mg/5 mg таблети
Teldipin – Телдипин 80 mg/10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Телдипин таблети 40 mg/5 mg

Секоја таблета содржи 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (во форма на бесилат).

Телдипин таблети 40 mg/10 mg

Секоја таблета содржи 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (во форма на бесилат).

Телдипин таблети 80 mg/5 mg

Секоја таблета содржи 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (во форма на бесилат).

Телдипин таблети 80 mg/10 mg

Секоја таблета содржи 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (во форма на бесилат).

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Телдипин таблети 40 mg/5 mg: светло кафеникаво жолти, округли, биконвексни таблети со можни посветли или потемни точки, означени со N1 на едната страна. Димензии на таблетите: дијаметар приближно 9 mm.

Телдипин таблети 40 mg/10 mg: светло портокалови, округли, биконвексни таблети со можни посветли или потемни точки, означени со N2 на едната страна. Димензии на таблетите: дијаметар приближно 9 mm.

Телдипин таблети 80 mg/5 mg: светло портокалови, овални, биконвексни таблети со можни посветли или потемни точки, означени со N3 на едната страна. Димензии на таблетите: должина приближно 17 mm.

Телдипин таблети 80 mg/10 mg: светло кафеникаво жолти, овални, биконвексни таблети со можни посветли или потемни точки, означени со N4 на едната страна. Димензии на таблетите: должина приближно 17 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Телдипин е индициран како супституциона терапија за третман на пациенти со есенцијална хипертензија, кои веќе се контролираат со телмисартан и амлодипин, кои се даваат истовремено според истата доза како и во комбинацијата.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Препорачаната доза на лекот Телдипин е една таблета дневно.

Фиксно-дозната комбинација не е погодна за почетна терапија.

Пред да се префрлат на лекот Телдипин, пациентите треба да бидат контролирани на стабилни дози на одделните компоненти земени истовремено. Дозата на лекот Телдипин треба да се заснова на дозите на одделните компоненти на комбинацијата во моментот на префрлување.

Максималната дневна доза на амлодипин е 10 mg, а максималната дневна доза на телмисартан е 80 mg.

Посебни популации

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти, но зголемувањето на дозата треба да се врши со претпазливост (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално нарушување. Постои само ограничено искуство кај пациенти со тешко ренално нарушување или на хемодијализа. Се советува претпазливост, затоа што амлодипин и телмисартан не можат да се отстранат по пат на дијализа.

Хепатално нарушување

Лекот Телдипин е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

Кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување, не се утврдени препораки за дозирањето, и затоа лекот Телдипин треба да се администрира со претпазливост. Во однос на употребата на телмисартан кај овие пациенти, дозата не треба да надмине 40 mg еднаш дневно (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на телмисартан/амлодипин кај деца на возраст под 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

Лекот Телдипин може да се зема со или без храна. Се препорачува лекот Телдипин да се земе со течност.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6)
- Опструктивни билијарни нарушувања
- Тешко хепатално нарушување
- Тешка хипотензија
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок)
- Опструкција на излезниот тракт на левата комора (на пр. висок степен на аортна стеноза)
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт.



- Истовремената употреба на лекот Телдипин со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Бременост

Ангиотензин II рецепторните антагонисти не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен доколку континуираната терапија со ангиотензин II рецепторните антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат утврден безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Хепатално нарушување

Лекот Телдипин не треба да им се дава на пациенти со холестаза, опструктивни билијарни нарушувања или тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3) со оглед на тоа што телмисартан претежно се елиминира преку жолчката. Кај овие пациенти може да се очекува дека ќе имаат намален хепатален клиренс на телмисартан.

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб, полуживотот на амлодипин е продолжен, а вредностите на AUC се повисоки. Не се утврдени препораки за дозирање.

Поради тоа, кај пациентите со лесно до умерено хепатално нарушување лекот Телдипин треба да се користи со голема претпазливост.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална стеноза на бубрежната артерија или со стеноза на артеријата што води до еден функционален бубрег се третираат со лекови кои му влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот.

Ренално нарушување и трансплантација на бубрег

Кога комбинацијата на телмисартан и амлодипин се користи кај пациенти со нарушена бубрежна функција, се препорачува периодично следење на серумските нивоа на калиум и креатинин. Нема искуство во врска со администрацијата на телмисартан/амлодипин кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег.

Амлодипин и телмисартан не можат да се отстранат по пат на дијализа

Интраваскуларна хиповолемија

Симптоматска хипотензија, особено по првата доза, може да се појави кај пациенти со намален волумен и/или натриум што се должи на интензивна диуретска терапија, ограничување на внесот на соли во исхраната, дијареа или повраќање. Ваквите состојби треба да се корегираат пред администрацијата на телмисартан/амлодипин. Намалувањето на волуменот и/или натриумот треба да се корегира пред администрација на телмисартан/амлодипин.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори,



ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (погледнете во точките 4.5 и 5.1). Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се применува под надзор на специјалист и со чест мониторинг на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти кои боледуваат од дијабетична нефропатија.

Други состојби со стимулирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот

Кај пациентите чијшто васкуларен тонус и бубрежна функција зависат претежно од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пр. пациенти со тешка конгестивна срцева слабост или постоечка бубрежна болест, вклучувајќи и стеноза на бубрежна артерија), терапија со лекови кои му влијаат на овој систем како што е телмисартан, бил поврзан со појавата на акутна хипотензија, хиперазотемија, олигурија или ретко со акутна ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.8).

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално нема да одговорат на терапија со антихипертензивни лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на телмисартан не се препорачува.

Стеноза на аортна и митрална валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилататори, посебна претпазливост е индицирана кај пациенти кои страдаат од аортна или митрална стеноза или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Срцева слабост

Пациентите со срцева слабост треба да бидат третирани со претпазливост. Во една долготрајна, плацебо контролирана студија кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа III и IV) пријавената инциденца на белодробен едем била повисока кај групата третирана со амлодипин отколку кај плацебо групата (погледнете во точка 5.1). Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, затоа што тие можат да го зголемат ризикот од идни кардиоваскуларни настани и смртност.

Дијабетични пациенти третирани со инсулин или антидијабетици

Кај овие пациенти за време на третманот со телмисартан може да се појави хипогликемија. Затоа, кај овие пациенти треба да се земе предвид соодветно следење на глукозата во крвта; Може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулинот или антидијабетиците, кога е тоа индицирано.

Хиперкалемија

Употребата на лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон систем може да доведе до појава на хиперкалемија.

Кај постарите лица, кај пациентите со ренална инсуфициенција, кај пациентите со дијабетес, кај пациентите кои се истовремено третирани со други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиум, и/или кај пациенти со интеркурентни настани, хиперкалемијата може да биде фатална.

Пред да се земе предвид истовремената употреба на лекови кои му влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, треба да се процени односот помеѓу ризикот и користа од третманот.



Главните ризик фактори за појава на хиперкалемија што треба да се земат предвид се:

- Дијабетес мелитус, ренално нарушување, возраст (> 70 години).
- Комбинација со еден или повеќе други лекови кои му влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и/или додатоци на калиум. Лековите или терапевтските класи на лекови, кои можат да предизвикаат хиперкалемија се замени за соли што содржат калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни против-воспалителни лекови (НСАИЛ, вклучувајќи и селективни инхибитори на СОХ-2), хепарин, имunosупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни настани, особено дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза, влошување на бубрежната функција, ненадејно влошување на бубрежната состојба (на пр. заразни заболувања), клеточна лиза (на пр. акутна исхемија на екстремитетите, рабдомиолиза, проширена траума).

Кај пациентите што подлежат на ризик се препорачува внимателно следење на серумскиот калиум (погледнете во точка 4.5).

Расни разлики

Како што е забележано за инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, тие се очигледно помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај црните во споредба со пациентите кои не и припаѓаат на црната раса, веројатно поради повисоката преваленца на состојби со низок ренин кај црната хипертензивна популација.

Друго

Како и со било кој друг антихипертензивен лек, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиопатија или исхемична кардиоваскуларна болест може да доведе до миокарден инфаркт или мозочен удар.

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на амлодипин при хипертензивна криза.

Кај постарите лица, зголемувањето на дозата треба да се врши со претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на таблета, што во суштина значи дека е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции поврзани со телмисартан

Дигоксин

Кога телмисартан бил коадминистриран со дигоксин, биле забележани средни зголемувања на максималната плазматска концентрација на дигоксин (49%) и на минималната концентрација (20%). Кога се иницира, прилагодува и прекинува третманот со телмисартан, треба да се следат нивоата на дигоксин со цел тие да се одржат во рамки на терапевтскиот опсег.

Како и со другите лекови кои дејствуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, телмисартан може да предизвика хиперкалемија (погледнете во точка 4.4). Ризикот може да се зголеми во случај на комбинација со други лекови, кои исто така може да предизвикаат хиперкалемија (замени за соли што содржат калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ



инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ, вклучително и селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имуносупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.

Појавата на хиперкалиемија зависи од придружните ризик фактори. Ризикот е зголемен во случај на горенаведените терапевтски комбинации. Ризикот е особено голем во комбинација со диуретици кои штедат калиум, и кога се комбинира со замени за соли што содржат калиум. Комбинацијата со АКЕ инхибитори или НСАИЛ, на пример, претставува помал ризик под услов строго да се следат мерките на претпазливост за употребата.

Истовремена употреба што не се препорачува

Диуретици кои штедат калиум или додатоци на калиум

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, како што е телмисартан, ја намалуваат загубата на калиум предизвикана од диуретикот. Диуретиците кои штедат калиум, на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, додатоци на калиум или замени за соли што содржат калиум, може да доведат до значително зголемување на серумскиот калиум. Доколку истовремената употреба е индицирана заради потврдена хипокалиемија, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на серумскиот калиум.

Литиум

Пријавени се реверзибилни зголемувања на серумските концентрации на литиумот и токсичност при истовремена администрација на литиум со инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим и со ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучувајќи го и телмисартан. Доколку употребата на комбинацијата се покаже како неопходна, се препорачува внимателно следење на нивоата на серумскиот литиум.

Истовремена употреба за која е потребна претпазливост

Нестероидни против-воспалителни лекови

НСАИЛ (т.е. ацетилсалицилна киселина при против-воспалителни дозни режими, инхибитори на COX-2 и неселективни НСАИЛ) може да го намалат антихипертензивното дејство на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Кај некои пациенти со компромитирана бубрежна функција (на пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со компромитирана бубрежна функција), коадминистрацијата на ангиотензин II рецепторните антагонисти и агенси кои ја инхибираат цикло-оксигеназата може да доведе до понатамошно влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна акутна ренална инсуфициенција, што вообичаено е реверзибилна појава. Поради тоа, комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се земе предвид следењето на бубрежната функција по започнувањето на истовремената терапија и последователно на редовни интервали.

Во една студија, коадминистрацијата на телмисартан и рамиприл довела до 2,5-кратно зголемување на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Клиничката релевантност на оваа опсервација не е позната.

Диуретици (тијазидни или диуретици на хенлеова петелка)

Претходната терапија со диуретици со високи дози како што е фуросемид (диуретик на хенлеова петелка) и хидрохлоротијазид (тијазиден диуретик) може да доведе во намалување на волуменот и до ризик од хипотензија при започнувањето на терапијата со телмисартан.

Да се земе предвид при истовремена употреба

Други антихипертензивни лекови

Дејството на намалување на крвниот притисок на телмисартан може да се зголеми со истовремена употреба на други антихипертензивни лекови.

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон систем (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен била поврзана со повисока фреквенција на несакани настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучително и акутна ренална инсуфициенција) во однос на употребата на само еден лек со дејство на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Врз основа на нивните фармаколошки својства, за следниве лекови може да се очекува дека ќе ги засилат хипотензивните дејства на сите антихипертензивни, вклучувајќи го и телмисартан: баклофен, амифостин. Покрај тоа, ортостатската хипотензија може да се влоши со алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресиви.

Кортикостероиди (системски пат)

Намалување на антихипертензивното дејство.

Интеракции поврзани со амлодипин

Ефекти на други лекови врз амлодипин

СYP3A4 инхибитори

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени инхибитори на СYP3A4 (инхибитори на протеаза, азолни антифунгални лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително зголемување на изложеноста на амлодипин, што доведува до зголемен ризик од хипотензија. Клиничката транслација на овие фармакокинетски варијации може да биде произразена кај постарите лица. Поради тоа, може да биде потребно клиничко следење и прилагодување на дозата.

СYP3A4 индуктори

По истовремена администрација на познати индуктори на СYP3A4, плазматската концентрација на амлодипин може да варира. Затоа, треба да се следи крвниот притисок и да се земе предвид прилагодување на дозата за време на и по истовремената терапија, особено со силни индуктори на СYP3A4 (на пр. рифампицин, кантарион-hypericum perforatum).

Администрација на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут не се препорачува бидејќи биорасположивоста кај некои пациенти може да се зголеми, што доведува до зголемување на дејството на намалување на крвниот притисок.

Дантролен (инфузија)

Кај животните, по администрација на верапамил и интравенозен дантролен, била забележана појава на смртоносна вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија. Поради ризикот од хиперкалемија, кај пациентите што се подложни на малигна хипертермија и при терапијата на малигната хипертермија, се препорачува да се избегне истовремената администрација на блокатори на калциумови канали, како што е амлодипин.

Дејства на амлодипин врз други лекови

Други антихипертензивни лекови

Дејството на намалување на крвниот притисок на амлодипин се надополнува со дејството на



намалување на крвниот притисок на други лекови со антихипертензивни својства.

Такролимус

Постои ризик од зголемено ниво на такролимус во крвта кога се коадминистрира со амлодипин, но фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е целосно разјаснет. За да се избегне токсичноста на такролимус, при администрацијата на амлодипин кај пациенти третирани со такролимус потребно е следење на нивоата на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус кога е тоа соодветно.

Инхибитори на механичката цел на рапамицин (mTOR)

mTOR инхибиторите, како што се сиролимус, темзиролимис и еверолимус се супстрати за CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При истовремена употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да ја зголеми изложеноста на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Ниту една студија за интеракција на лековите не била спроведена со циклоспорин и амлодипин кај здрави волонтери или други популации, со исклучок на пациенти со трансплантација на бубрег, каде што биле забележани променливи минимални концентрации (просечно 0% - 40%) на циклоспорин. Кај пациентите со трансплантација на бубрег третирани со амлодипин треба да се земе предвид следење на нивоата на циклоспорин, а по потреба треба да се изврши намалување на дозата на циклоспорин.

Симвастатин

Кoadминистрацијата на повеќекратни дози амлодипин од 10 mg со доза на симвастатин од 80 mg довела до 77% зголемување на изложеноста на симвастатин во споредба со симвастатин како монотерапија. Кај пациентите третирани со амлодипин дозата на симвастатин треба да се ограничи на 20 mg на ден.

Во клиничките студии за интеракција, амлодипин не влијаел на фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Употребата на лекот Телдипин во текот на првиот триместар од бременоста не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Лекот Телдипин е контраиндициран во текот на вториот и третиот триместар од бременоста, поради неговата компонента телмисартан (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Телмисартан

Нема соодветни податоци за употребата на телмисартан кај бремени жени. Студиите кај животни укажуваат на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност по изложеноста на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста не се убедливи; Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Се додека нема контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторните антагонисти, може да постојат слични ризици и за оваа класа на лекови. Освен доколку континуираната терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременоста, третманот со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

За изложеноста на ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на вториот и третиот триместар се знае дека предизвикува фетотоксичност кај човекот (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија). (Погледнете во точка 5.3).

Доколку се појави изложеност на ангиотензин II рецепторни антагонисти од вториот триместар на бременоста, се препорачува ехо проверка на бубрежната функција и черепот.

Доенчињата чишто мајки земале ангиотензин II рецепторни антагонисти треба да бидат внимателно следени за појавата на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безбедноста на амлодипин при бременоста кај луѓето не е утврдена.

Во студиите кај животни, била забележана репродуктивна токсичност при високи дози (погледнете во точка 5.3).

Доење

Лекот Телдипин не се препорачува за употреба и се претпочитаат алтернативни третмани со подобро воспоставени безбедносни профили за време на доењето, особено додека доите новороденче или предвремено родено новороденче.

Нема достапни информации во однос на употребата на телмисартан за време на доењето.

Амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Процентот од дозата на мајката што го добива новороденчето се проценува на меѓуквартилен опсег од 3-7%, со максимум од 15%. Дејството на амлодипин врз новороденчињата не е познат.

Плодност

Телмисартан

Во претклиничките студии, не биле забележани дејства на телмисартан врз плодноста кај мажите и жените.

Амлодипин

Кај некои пациенти третирани со блокатори на калциумови канали биле пријавени реверзибилни биохемиски промени во главата на сперматозоидите. Клиничките податоци во однос на потенцијалното дејство на амлодипин врз плодноста не се доволни. Во една студија кај стаорци, биле пронајдени несакани дејства врз плодноста кај мажјаците (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Телдипин може да има мало или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. При управување на возила или ракувањето со машини треба да се има предвид дека при земањето на антихипертензиви како што е лекот Телдипин, повремено може да се појават вртоглавица или поспаност. Доколку кај пациентите кои земаат амлодипин се појават вртоглавица, главоболка, замор или гадење, може да биде нарушена способноста за реакција. Се препорачува претпазливост, особено на почетокот на третманот.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Телмисартан

Сериозните несакани дејства на лекот вклучуваат анафилактична реакција и ангиоедем што може да се појават ретко ($\geq 1 / 10,000$ до $< 1 / 1,000$) и акутна ренална инсуфициенција.



Вкупната инциденца на несакани реакции во контролираните испитувања кај пациенти кои се лекуваат од хипертензија што била пријавена за телмисартан вообичаено била споредлива со плацебо (41,4% наспроти 43,9%). Инциденцата на несакани реакции не била поврзана со дозата и не покажува корелација со полот, возраста или расата на пациентите. Безбедносниот профил на телмисартан кај пациенти третирани за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет бил конзистентен со профилот кај хипертензивните пациенти.

Несаканите реакции што се наведени подолу се собрани од контролираните клинички испитувања кај пациенти третирани за хипертензија и од пост-маркетиншките извештаи. На листата, исто така, се земаат предвид сериозните несакани реакции и несаканите реакции кои довеле до прекин на третманот и биле пријавени во три долготрајни клинички студии, во кои биле вклучени 21642 пациенти третирани со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет со траење до шест години.

Амлодипин

Најчесто пријавени несакани реакции за време на третманот се сомноленција, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенило, болки во stomакот, гадење, оток на глуждот, едем и замор.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства се рангирани според различна фреквенција, со користење на следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$); непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Фреквенција	
		Амлодипин	Телмисартан
Инфекции и инфекции	Инфекција на уринарниот тракт, вклучувајќи циститис, инфекција на горниот респираторен тракт, вклучувајќи фарингитис и синуситис	-	помалку чести
	Сепса, вклучувајќи фатален исход ¹	-	ретки
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија	-	помалку чести
	Еозинофилија, тромбоцитопенија	-	ретки
	Леукоцитопенија, тромбоцитопенија	многу ретки	-
Нарушувања на имунолошкиот систем	Анафилактична реакција, хиперсензитивност	-	ретки
	Алергиски реакции	многу ретки	-
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хиперкалемија	-	помалку чести
	Хипогликемија (кај дијабетични пациенти)	-	ретки
	Хипергликемија	многу ретки	-

Психијатриски нарушувања	Депресија, несоница	помалку чести	помалку чести
	Промени во расположението (вклучувајќи и вознемиреност)	помалку чести	
	Анксиозност	-	ретки
	Конфузија	ретки	-
Нарушувања на нервниот систем	Сомноленција	чести	ретки
	Вртоглавица, главоболка (особено на почетокот на третманот),	чести	-
	Тремор, дисгезија, хипоестезија, парестезија	помалку чести	-
	Синкопа	помалку чести	помалку чести
	Хипертонија, периферна невропатија	многу ретко	-
	Екстрапирамидално нарушување	непознати	
Нарушувања на очите	Визуелно нарушување (вклучувајќи и диплопија)	чести	ретки
Нарушување на ушите и ушниот лавиринт	Тинитус	помалку чести	-
	Вертиго	-	помалку чести
Кардијални нарушувања	Палпитации	чести	-
	Брадикардија	помалку чести	помалку чести
	Тахикардија	-	ретки
	Аритмија (вклучувајќи и вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)	помалку чести	-
	Миокарден инфаркт	многу ретки	-
Васкуларни нарушувања	Поцрвенување	чести	
	Хипотензија	помалку чести	помалку чести ²
	Ортостатска хипотензија	-	помалку чести
	Васкулитис	многу ретки	-
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеа	чести	помалку чести
	Ринитис	помалку чести	-
	Кашлица	помалку чести	помалку чести
	Интерстицијална болест на белите дробови		многу ретки ⁴
Гастроинтестинални нарушувања	Променети навики на дебелото црево (вклучувајќи дијареа и запек), гадење	чести	-
	Болки во стомакот, диспепсија	чести	помалку чести
	Дијареа, флатуленција		помалку чести
	Повраќање	помалку чести	помалку чести
	Сува уста	помалку чести	ретки
	Стомачен дискомфорт, дисгезија	-	ретки
	Панкреатитис, гастритис, гингивална хиперплазија	Многу ретки	-

Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис	многу ретки	
	Абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб	-	ретки ³
	Жолтица	многу ретки	-
	Зголемени хепатални ензими	многу ретки*	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Уртикарија	помалку чести	ретки
	Алопеција, пурпура, обезбојување на кожата, егзантем	помалку чести	-
	Пруритус, исип	помалку чести	помалку чести
	Хиперхидроза	помалку чести	помалку чести
	Еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Джонсонов синдром, Квинкеов едем, фотосензитивност	многу ретки	-
	Егзем, еритем, уртикарија, ерупција на лекот, токсична ерупција на кожата	-	ретки
	Ангиоедем	многу ретки	ретки
	Токсична епидермална некролиза	непознати	
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Оток на глуждот, мускулни грчеви	чести	-
	Мијалгија	помалку чести	помалку чести
	Болка во грбот	помалку чести	помалку чести
	Артралгија	помалку чести	ретки
	Мускулни спазми	-	помалку чести
	Болка во екстремитетот, болка во тетивата (симптоми како тендинитис)	-	ретки
Ренални и уринарни нарушувања	Ренално нарушување вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција	-	помалку чести
	Нарушување на миктурација, ноктурија, зголемена фреквенција на уринарање	помалку чести	-
Нарушувања на репродуктивниот систем и нградите	Импотенција, гинекомастија	помалку чести	-
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Едем	многу чести	-
	Замор	чести	-
	Астенија	чести	помалку чести
	Болка во градите	помалку чести	помалку чести
	Малаксаност, болка	помалку чести	-

	Болест слична на грип	-	ретки
Испитувања	Зголемување на телесната тежина, намалување на телесната тежина	помалку чести	-
	Зголемен креатинин во крвта	-	помалку чести
	Намален хемоглобин, зголемена урична киселина во крвта, зголемен хепатален ензим, зголемена креатин фосфокиназа во крвта	-	ретки

1, 2, 3, 4: за дополнителни информации, ве молиме погледнете ја потточката "Опис на поедини несакани реакции"

* претежно во согласност со холестаза

Опис на поедини несакани реакции

Сепса

Во студијата PROFESS, била забележана зголемена инциденца на сепса за телмисартан во споредба со плацебо. Настанот може да биде случаен наод или може да биде поврзан со механизам што не е познат (погледнете исто така во точка 5.1).

Хипотензија

Оваа несакана реакција била пријавена како помалку честа кај пациентите со контролиран крвен притисок кои биле третирани со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет во комбинација со стандардната нега.

Абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб

Повеќето случаи на абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб од постмаркетинското искуство се појавиле кај јапонските пациенти. Постои поголема веројатност јапонските пациенти да ги доживеат овие несакани реакции.

Интерстицијална болест на белите дробови

Случаи на интерстицијална болест на белите дробови биле пријавени во постмаркетинското следење и тие биле со временска поврзаност со внесот на телмисартан. Сепак, не била утврдена причинско-последична врска.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Достапни се само ограничени информации за предозирањето кај луѓето.

Симптоми

Најистакнатите манифестации на предозирањето со телмисартан биле хипотензија и тахикардија. Пријавени се и брадикардија, вртоглавица, зголемување на серумскиот креатинин и акутна ренална инсуфициенција.



Достапните податоци сугерираат дека големото предозирање може да доведе до прекумерна периферна вазодилатација и евентуално до рефлексна тахикардија. Пријавени се и тешка и веројатно продолжена системска хипотензија, па се до шок со фатален исход.

Некардиоген пулмонален едем ретко е пријавен како последица на предозирање со амлодипин што може да се манифестира со пролонгиран почеток (24-48 часа по земање на лекот) и има потреба од кислородна подршка. Рани мерки за реанимација (вклучително преоптоварување со течности) за да се одржи перфузија и срцев минутен волумен може да бидат одлучувачки фактори.

Третман

Пациентот треба внимателно да се следи, а третманот треба да биде симптоматски и супортивен. Третманот зависи од времето на ингестија и сериозноста на симптомите. Предложените мерки вклучуваат индукција на емеза и/или гастрична лаважа. Активниот јаглен може да биде корисен во третманот на предозирањето на телмисартан и на амлодипин. Серумските електролити и креатининот треба да се следат често. Ако се појави хипотензија, пациентот треба да биде сместен во лежечка положба, со брза замена на соли и волумен.

Некој вазоконстриктор може да биде корисен за враќањето на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да нема контраиндикација за неговата употреба. Интравенскиот калциум глуконат може да биде корисен за неутрализирање на дејствата од блокадата на калциумовите канали. Поради тоа што амлодипинот е во висок степен врзан за протеините, дијализата веројатно нема да биде од корист. Исто така, телмисартан не се отстранува по пат на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови кои дејствуваат на ренин-ангиотензин системот, антагонисти на ангиотензин II и блокатори на калциумови канали, АТС код: C09DB04.

Телмисартан

Механизам на дејство

Телмисартан е перорално активен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите (тип AT₁). Телмисартан го дислоцира ангиотензин II со многу висок афинитет од неговото место за врзување за подтипот на рецептори AT₁, кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II. Телмисартан не покажува делумна агонистичка активност кон рецепторот AT₁. Телмисартан селективно се врзува за рецепторот AT₁. Врзувањето е долготрајно. Телмисартан не покажува афинитет кон другите рецептори, вклучувајќи ги AT₂ и други помалку карактеристични AT рецептори. Функционалната улога на овие рецептори не е позната, ниту пак е познато дејството од нивната можна преголема стимулација од страна на ангиотензин II, чиешто нивоа се зголемуваат од страна на телмисартан. Плазматските нивоа на алдостерон се намалуваат од страна на телмисартан. Телмисартан не го инхибира плазматскиот ренин кај луѓето и не ги блокира јонските канали. Телмисартан не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим (кининаза II), ензим кој исто така го деградира брадикининот. Поради тоа, не се очекува да ги потенцира несаканите дејства поврзани со брадикинин.

Кај човекот, дозата на телмисартан од 80 mg скоро целосно го инхибира зголемениот крвен притисок предизвикан од страна на ангиотензин II. Инхибиторното дејство се одржува во текот на 24 часа и сеуште може да се измери до 48 часа.

Клиничка ефикасност и безбедност

Терапија на есенцијална хипертензија

По првата доза на телмисартан, антихипертензивното дејство станува постепено евидентно во рок од 3 часа. Максималното намалување на крвниот притисок генерално се постигнува за 4 до 8 недели по почетокот на терапија и се одржува за време на долготрајната терапија.

Антихипертензивното дејство трае постојано во текот на 24 часа по дозирањето и ги вклучува последните 4 часа пред следната доза, како што е прикажано со амбулантските мерења на крвниот притисок. Ова се потврдува преку соодносите помеѓу миминалните и максималните концентрации кои се постојано повисоки од 80%, и се забележани во клиничките плацебо контролирани студии по дозите на телмисартан од 40 и 80 mg. Постои очигледен тренд на дозна поврзаност со времето до нормализирање на почетниот систолен крвен притисок (SBP). Во овој поглед, податоците во врска со дијастолниот крвен притисок (DBP) не се конзистентни.

Кај пациенти со хипертензија, телмисартан го намалува и систолниот и дијастолниот крвен притисок без да влијае на брзината на пулсот. Придонесот на диуретичното и натриуретичното дејство на лекот на неговата хипотензивна активност сè уште треба да се дефинира. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е споредлива со онаа на лековите што се претставници на други класи на антихипертензивни лекови (што е прикажано во клиничките испитувања преку споредбата на телмисартан со амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротијазид и лизиноприл).

По нагло прекинување на терапијата со телмисартан, крвниот притисок постепено се враќа на вредностите пред третманот во период од неколку дена, без докази за повратна хипертензија.

Во клиничките испитувања со директна споредба на двете антихипертензивни терапии, инциденцата на сува кашлица била значително пониска кај пациентите третирани со телмисартан, отколку кај пациентите третирани со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим.

Кардиоваскуларна превенција

Во испитувањето ОНТАРГЕТ (ONTARGET) (Континуирано испитување на Телмисартан како монотерапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), биле споредувани дејствата на телмисартан, рамиприл и на комбинацијата на телмисартан и рамиприл врз кардиоваскуларните исходи кај 25.620 пациенти на возраст од 55 години или постари со историја на коронарна артериска болест, мозочен удар, TIA, периферна артериска болест или дијабетес мелитус тип 2, придружени со докази за оштетување на некој краен орган (на пр. ретинопатија, хипертрофија на левата комора, макро или микроалбуминурија), што претставува популација која подлежи на ризик од кардиоваскуларни настани.

Пациентите биле рандомизирани во една од следните три терапевтски групи: телмисартан 80 mg (n = 8542), рамиприл 10 mg (n = 8576) или комбинација на телмисартан 80 mg плус рамиприл 10 mg (n = 8502) и биле следени со просечно времетраење од 4,5 години.

Телмисартан покажал слично дејство со рамиприл во намалувањето на примарната композитна крајна цел што се состоела од кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради конгестивна срцева слабост. Инциденцата на примарната крајна цел била слична кај групите третирани со телмисартан (16,7 %) и со рамиприл (16,5 %). Стапката на ризик за телмисартан наспроти рамиприл бил 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (неинфериорност) = 0,0019 при маргина од 1,13). Стапката на смртност поради сите причини изнесувала 11,6 % и 11,8 % кај пациентите третирани со телмисартан и рамиприл, соодветно.

Телмисартан бил исто така слично ефикасен во споредба со рамиприл во претходно одредената секундарна крајна цел што се состои од кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (неинфериорност) = 0,0004],

примарната крајна цел во референтната студија HOPE (Студија за проценка на превенција на срцеви исходи), која го испитувала дејството на рамиприл во споредба со плацебо.

Во TRANSCEND биле рандомизирани пациенти со ACE-I интолеранција, со слични критериуми за учество како и во студијата ONTARGET, на терапија со телмисартан 80 mg (n = 2954) или со плацебо (n = 2972), кои биле давани покрај стандардната нега. Средното времетраење на следењето изнесувало 4 години и 8 месеци. Не е забележана статистички значајна разлика во инциденцата на примарната композитна крајна цел (кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради конгестивна срцева слабост) [15,7 % за групата третирана со телмисартан и 17,0 % за плацебо групата, со стапка на ризик од 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Биле пронајдени докази во корист на телмисартан во споредба со плацебо во однос на претходно одредената секундарна композитна крајна цел на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Нема докази за бенефит во однос на кардиоваскуларната смртност (однос на ризик 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Кашлицата и ангиоедемот биле поретко пријавени кај пациенти третирани со телмисартан отколку кај пациенти третирани со рамиприл, додека хипотензијата била почесто пријавена при употребата на телмисартан.

Комбинирањето на телмисартан со рамиприл не покажало дополнителни придобивки во однос на монотерапијата со рамиприл или телмисартан. Кардиоваскуларната смртност и смртноста поради сите причини биле бројно повисоки при комбинацијата. Покрај тоа, во групата на комбинирана терапија имало значително повисока инциденца на хиперкалемија, ренална инсуфициенција, хипотензија и синкопа. Затоа, употребата на комбинацијата на телмисартан и рамиприл кај оваа популација не се препорачува.

Во испитувањето "Превентивен режим за ефикасно избегнување на втори мозочни удари" (PROFESS) кај пациенти на возраст од 50 години и постари, кои неодамна доживеале мозочен удар, била забележана зголемена инциденца на сепса при употреба на телмисартан во споредба со плацебо, 0,70 % наспроти 0,49 % [RR 1,43 95 % интервал на доверба 1,00-2,06)]; Инциденцата на фатални случаи на сепса била зголемена кај пациенти кои земале телмисартан (0,33 %) наспроти пациентите кои земале плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % интервал на доверба 1,14 - 3,76)]. Забележаната зголемена стапка на појава на сепса поврзана со употребата на телмисартан може да биде случаен наод или пак да биде поврзана со механизам кој во моментот не е познат.

Во две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (Континуирано испитување на Телмисартан како моно-терапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатија при Дијабетес)) била испитувана употребата на комбинацијата составена од АКЕ-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е една студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или со дијабетес мелитус тип 2 придружени со докази за оштетување на краен орган. VA NEPHRON-D е една студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значително корисно дејство врз бубрежните и/или кардиоваскуларните исходи и смртноста, додека во споредба со монотерапијата бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се исто така релевантни за другите АКЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа, АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија. АЛТИТУДЕ (ALTITUDE) (Испитување на Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларна и ренална болест како крајни цели) е една студија дизајнирана за тестирање на користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или

ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично заболување на бубрезите, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината порано поради зголемениот ризик од негативни исходи. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле и побројни и почести кај групата третирана со алискирен, отколку во плацебо групата, додека несаканите настани и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени во групата третирана со алискирен отколку во плацебо групата.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на калциумовиот јонски инфлукс од групата на дихидропиридинови (блокатор на бавен канал или антагонист на калциумови јони) и го спречува трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во мазната срцева и васкуларна мускулатура.

Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипин се должи на директно релаксирачко дејство врз мазните васкуларни мускули. Прецизниот механизам со кој амлодипин ја олеснува ангина не е целосно утврден, но амлодипинот ја намалува вкупната исхемична оптовареност со следниве две дејства:

1. Амлодипин ги шири периферните артериоли и на тој начин го намалува вкупниот периферен отпор (оптоварување) на срцето. Поради тоа што отчукувањата на срцето остануваат стабилни, ова растоварување на срцето ја намалува потрошувачката на миокардна енергија и потребите за кислород.
2. Механизмот на дејство на амлодипин, исто така, веројатно вклучува дилатација на главните коронарни артерии и коронарни артериоли, како во нормалните така и во исхемичните региони. Оваа дилатација го зголемува снабдувањето со кислород на миокардот кај пациенти со спазам на коронарната артерија (принцметал или варијантна ангина).

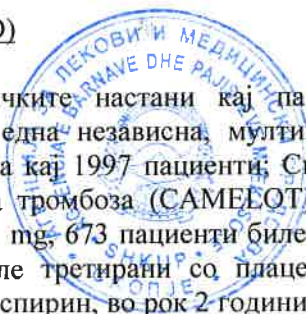
Кај пациенти со хипертензија, дозирањето еднаш дневно обезбедува клинички значајно намалување на крвниот притисок и во седечка и во стоечка положба во текот на 24-часовен интервал. Поради бавниот почеток на дејството, администрацијата на амлодипин не се карактеризира со акутна хипотензија.

Кај пациенти со ангина, администрацијата на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на вежбање, времето до појава на ангина и времето до депресија на сегментот ST од 1 mm, а исто така се намалува и фреквенцијата на напад на ангина и потрошувачката на таблетите глицерил тринитрат.

Амлодипин не бил поврзан со било какви несакани метаболни дејства или промени во плазматските липиди и е погоден за употреба кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

Употреба кај пациенти со коронарна артериска болест (CAD)

Ефикасноста на амлодипин во спречувањето на клиничките настани кај пациенти со коронарна артериска болест (CAD) било проценето во една независна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија кај 1997 пациенти. Споредба на Амлодипин и Еналаприл во ограничување на појавите на тромбоза (CAMELOT). Од овие пациенти, 663 биле третирани со доза на амлодипин од 5-10 mg, 673 пациенти биле третирани со доза на еналаприл од 10-20 mg, а 655 пациенти биле третирани со плацебо, покрај стандардната нега со статини, бета-блокатори, диуретици и аспирин, во рок 2 години. Клучните резултати за ефикасноста се прикажани во Табела 1. Резултатите покажуваат дека третманот со амлодипин бил поврзан со помалку хоспитализации за ангина и процедури за реваскуларизација кај пациенти со CAD.



Табела 1. Инциденца на значајни клинички исходи во CAMELOT

Исходи	Стапки на кардиоваскуларни настани, Бр. (%)			Амлопидин во споредба со плацебо	
	Амлопидин	Плацебо	Еналаприл	Стапка на ризик (95% CI)	P вредност
<u>Примарна крајна цел</u>					
Несакани кардиоваскуларни настани	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Индивидуални компоненти</u>					
Коронарна реваскуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Хоспитализација за ангина	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Нефатален MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Мозочен удар или TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Хоспитализација за CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Оживување по срцев удар	0	4 (0,6)	1 (0,1)	НА	.04
Нов почеток на периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Кратенки: CHF, конгестивна срцева слабост; CI, интервал на доверба; MI, миокарден инфаркт; TIA, минлив исхемичен напад.

Употреба кај пациенти со срцева слабост.

Хемодинамските студии и контролираните клинички испитувања засновани на вежбање кај пациенти со срцева слабост од Класа II-IV според NYHA, покажале дека амлодипин не довел до клиничко влошување, мерено според толеранцијата на вежбањето, лево вентрикуларната ејекциона фракција и клиничката симптоматологија.

Една плацебо контролирана студија (PRAISE) дизајнирана за да ги процени пациентите со срцева слабост од Класа III-IV според NYHA кои примале дигоксин, диуретици и АКЕ

инхибитори, покажала дека амлодипинот не довел до зголемување на ризикот од смртност или комбинирана смртност и морбидитет со срцева слабост.

Во последователната, долготрајна, плацебо контролирана студија (PRAISE-2) на амлодипин кај пациенти со срцева слабост од класа III и IV според NYHA без клинички симптоми или објективни наоди кои сугерираат исхемични заболувања или постоечко исхемично заболување, третирани со стабилни дози на АКЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин немал никаков ефект врз вкупниот кардиоваскуларен морталитет. Кај истата популација, амлодипин бил поврзан со почести извештаи за белодробен едем.

Испитување на третманот за спречување на срцев удар (ALLHAT)

Била спроведена една рандомизирана двојно слепа студија на морбидитет-морталитет наречена Антихипертензивен третман и третман за намалување на липидите за спречување на срцев удар (ALLHAT) за да се споредат поновите терапии со лековите: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциумови канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АКЕ-инхибитор) како терапии од прва линија во однос на терапијата со тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден, при блага до умерена хипертензија.

Вкупно 33,357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 години и постари биле рандомизирани и следени во период од 4,9 години. Пациентите имале најмалку еден дополнителен ризик фактор за CHD, вклучувајќи: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред уписот) или наоди за друг атеросклеротичен CVD (вкупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), лево вентрикуларна хипертрофија дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9%), тековно пушење на цигари (21,9%).

Примарната крајна цел била композит на фатална CHD или нефатален миокарден инфаркт. Немало значителна разлика во примарната крајна цел помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Меѓу секундарните крајни цели, инциденцата на срцева слабост (компонента на комбинираната композитна кардиоваскуларна крајна цел) била значително повисока во групата третирана со амлодипин во однос на групата третирана со хлорталидон (10,2% наспроти 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] стр <0,001). Сепак, немало значителна разлика во смртноста поради сите причини помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапија базирана на хлорталидон. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

5.2 Фармакокинетика

Телмисартан

Апсорпција

Апсорпцијата на телмисартан е брза иако апсорбираната количина варира. Средната апсолутна биорасположивост на телмисартан е приближно 50%. Кога телмисартан се зема со храна, намалувањето на површината под кривата на плазматска концентрација-време ($AUC_{0-\infty}$) на телмисартан варира од приближно 6% (доза од 40 mg) до приближно 19% (доза од 160 mg). 3 часа по администрацијата, концентрациите во плазмата се слични без разлика дали телмисартан се земал на гладно или со храна.

Линеарност/нелинеарност

Малото намалување на AUC не се очекува да предизвика намалување на терапевтската ефикасност. Не постои линеарна врска помеѓу дозите и плазматските нивоа. C_{max} и во помала мерка AUC се зголемуваат несразмерно при дозите што се повисоки од 40 mg.

Дистрибуција

Телмисартан во голема мера е врзан за плазматските протеини (> 99,5%), главно за албумин и алфа-1 киселински гликопротеин. Просечниот очигледен волумен на дистрибуција во стабилна



состојба (V_{dss}) е приближно 500 l.

Биотрансформација

Телмисартан се метаболизира со конјугација до глукуронидот на матичното соединение. Ниту една фармаколошка активност не била забележана за конјугатот.

Елиминација

Телмисартан се карактеризира со фармакокинетика со биекспоненцијално распаѓање со полуживот на терминална елиминација од > 20 часа. Максималната концентрација во плазмата (C_{max}) и, во помала мера, површината под кривата на плазматска концентрација-време (AUC), се зголемува несразмерно на дозата. Нема докази за клинички значајна акумулација на телмисартан кога се зема во препорачаната доза. Концентрациите во плазмата биле повисоки кај жените отколку кај мажите, без значајно влијание врз ефикасноста.

По перорална (и интравенозна) администрација, телмисартан скоро исклучиво се излачува со фецесот, главно во форма на непроменето матично соединение. Кумулативната уринарна екскреција е <1% од дозата. Вкупниот плазматски клиренс (Cl_{tot}) е висок (приближно 1,000 ml/min) во споредба со хепаталниот проток на крв (околу 1.500 ml/min).

Посебни популации

Пол

Биле забележани разлики во плазматските концентрации, при што C_{max} и AUC се за приближно 3 и 2 пати поголеми кај жените во споредба со мажите, соодветно.

Постари лица

Фармакокинетиката на телмисартан не се разликува помеѓу постарите лица и оние што се помлади од 65 години.

Ренално нарушување

Кај пациенти со благо до умерено и тешко ренално нарушување, забележано е двојно зголемување на концентрациите во плазмата. Сепак, пониски концентрации во плазмата биле забележани кај пациенти со бубрежна инсуфициенција кои подлежат на дијализа. Кај пациентите со ренална инсуфициенција телмисартан е во голема мера врзан за плазматските протеини и не може да се отстрани по пат на дијализа. Кај пациентите со бубрежно нарушување полуживотот на елиминација не се менува.

Хепатално нарушување

Фармакокинетските студии кај пациенти со хепатално нарушување покажале зголемување на апсолутната биорасположивост до приближно 100%. Кај пациентите со хепатално нарушување полуживотот на елиминација не се менува.

Амлодипин

Апсорпција, дистрибуција, врзување за плазматски протеини

По перорална администрација на терапевтски дози, амлодипинот добро се апсорбира и ги достигнува највисоките нивоа во крвта по 6 до 12 часа од земањето на дозата. Апсолутната биорасположивост се проценува на 64 до 80%. Волуменот на дистрибуција е приближно 21 l/kg. Биорасположивоста не е под влијание на храната. *In vitro* студиите покажале дека приближно 97,5% од циркулирачкиот амлодипин се врзува за плазматските протеини.

Биорасположивоста на амлодипин не е под влијание на внесот на храна.

Биотрансформација/елиминација

Терминалниот плазматски полуживот на елиминација изнесува приближно 35 до 50 часа и е во согласност со дозирањето еднаш дневно. Амлодипин се метаболизира од страна на црниот дроб

до неактивни метаболити и 10% од матичното соединение и 60% од метаболитите се излучуваат во урината.

Посебни популации

Хепатално нарушување

Постојат многу ограничени клинички податоци во врска со администрацијата на амлодипин кај пациенти со хепатално нарушување. Пациентите со хепатална инсуфициенција имаат намален клиренс на амлодипин, што доведува до подолг полуживот и зголемување на AUC од приближно 40-60%.

Постара популација

Времето до постигнување на максималната концентрација на амлодипин во плазмата е слично кај постарите и помладите испитаници. Клиренсот на амлодипин има тенденција да се намалува како резултат на зголемувањето на AUC и на полуживот на елиминација кај постарите пациенти. Зголемувањето на AUC и полуживотот на елиминација кај пациентите со конгестивна срцева слабост биле очекувани за испитуваната возрастна група на пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Телмисартан

Во претклиничките безбедносни студии, дозите што доведуваат до изложеност што е споредлива со онаа на клиничкиот терапевтски опсег, предизвикале намалени параметри на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени во бубрежната хемодинамика (зголемено ниво на уреа азот и креатинин во крвта), како и зголемен серумски калиум кај нормотензивните животни. Кај кучињата, забележана е ренална тубуларна дилатација и атрофија. Повреда на желудочната мукоза (ерозија, чиреви или воспаленија), исто така, била забележана кај стаорци и кучиња. Овие фармаколошки предизвикани несакани дејства, кои се познати од претклиничките студии со инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим и со ангиотензин II рецепторните антагонисти, биле спречени со перорална замена на соли.

И кај двата вида била забележана зголемена активност на плазматскиот ренин и хипертрофија/хиперплазија на бубрежните јукстагломеруларни клетки. Овие промени, кои се исто така, дејство на класата на инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, се чини дека немаат клиничко значење.

Не се забележани јасни докази за тератогени дејства, но при токсични дози на телмисартан било забележано дејство врз постнаталниот развој на потомството како што е помала телесна тежина и задоцнето отворање на очите.

Нема докази за мутагеност и значајна кластогена активност во ин витро студиите и нема докази за канцерогеност кај стаорци и глувци.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци и глувци покажаа знаци на одложено породување, пролонгирано траење на породувањето и намалено преживување кај потомството во дози кои се приближно 50 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓе базирано врз односот на mg/kg.

Нарушена плодност

Немало никакво дејство врз плодноста на стаорците кои биле третирани перорално со амлодипин малеат (мажјаци во период од 64 дена и женки во период од 14 дена пред парењето) за дозите на амлодипин до 10 mg/kg/ден (приближно 10 пати повисока од максималната препорачана доза кај човекот од 10 mg на ден мерено врз основа на mg/m²)



Во друга студија кај стаорци каде што машките единки биле третирани со амлодипин бесилат во период од 30 дена со дози кои се компаративни со дозите кај луѓе базирано врз односот mg/kg, беше забележано намалено ниво на фоликуло-стимулирачки хормон во плазмата и тестостерон, исто така беше забележана и намалена густина на спермата како и намален број зрели сперматозоиди и Сертоли клетки.

Карциногенеза, Мутагенеза

Стаорци и глувци третирани со амлодипин во исхраната во период од две години, во концентрации пресметани да овозможат дневно ниво на дозирање од 0,5, 1,25, и 2,5 mg/kg/дневно не покажаа доказ за карциногеност. Највисоката доза (за глувци, слично и за стаорци двојна доза* од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg на mg/m² основа) беше блиску до максималната толерирана доза за глувци но не за стаорци.

Студиите за мутагеност не укажаа на зависни дејства од лекот на генско ниво или на ниво на хромозом.

*Базирано за пациент кој тежи 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

повидон К30
натриум хидроксид
манитол
микрочестална целулоза
меглумин
кроскамелоза натриум
жолт железо оксид (E172)
магнезиум стеарат (E470b)
црвен железо оксид (E172) [само за 40 mg/10 mg и 80 mg/5 mg]

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

За овој лек нема потреба од посебни услови за чување во однос на температурата. Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC фолија - Alu фолија): 28 таблети, во кутија



6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови за отстранување.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

40 mg/5 mg таблета: 11-11588/1
80 mg/5 mg таблета: 11-11587/1
40 mg/10 mg таблета: 11-11586/1
80 mg/10 mg таблета: 11-11585/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

12/2025

