

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Телфорт 80 mg/5 mg таблети
Телфорт 80 mg/10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Телфорт 80 mg/5 mg: Една таблета содржи 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат).

Телфорт 80 mg/10 mg: Една таблета содржи 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат).

Експципиенси со познато дејство:

Телфорт 80 mg/5 mg: Една таблета содржи 320,4 mg сорбитол.

Телфорт 80 mg/10 mg: Една таблета содржи 320,4 mg сорбитол.

За целосната листа на експципиенси Ве молиме видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета.

Телфорт 80 mg/5 mg: Бело-жолтеникави, издолжени, биконвексни таблети со димензии од 18,5 x 8,5 mm, означени со “80” “5” со декоративна линија од едната страна. Линијата не е наменета за кршење на таблетата.

Телфорт 80 mg/10 mg: Бело-жолтеникави, издолжени, биконвексни таблети со димензии од 18,5 x 8,5 mm, означени со “80” “10” од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВСКИ ИНДИКАЦИИ

Телфорт е индициран како супституциона терапија кај возрасни пациенти со есенцијална хипертензија, чиј крвен притисок е соодветно контролиран со комбинација на амлодипин и телмисартан, кои се даваат истовремено во доза иста како и во комбинацијата.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

На пациентите кои се на терапија со амлодипин и телмисартан како еднокомпонентни лекови, може да им биде пропишан лекот Телфорт кој ги содржи истите дози како и еднокомпонентните лекови. Пациентите треба да ги примаат истите дози на активните супстанции кои ги примале како еднокомпонентни лекови.

Препорачаната доза е една таблета Телфорт дневно.



Максималната препорачана доза на Телфорт е 80 mg/10 mg, дадена еднаш на ден.

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

Посебни популации

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти. Претпазливост е потребна при зголемување на дозата (видете дел 4.4 и 5.2). Постојат многу малку информации за многу стари пациенти.

Пациенти со ренални нарушувања

Кај пациентите со лесно до умерено ренално нарушување не е потребно прилагодување на дозата. Достапни се ограничени податоци за пациенти со тешко ренално нарушување и пациенти на хемодијализа. Кај овие пациенти, потребно посебно внималие при употребата на лекот Телфорт, бидејќи и амлодипин и телмисартан не може да се отстранат по пат на дијализа (видете дел 4.4).

Пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување не се утврдени препораки за дозирање. За телмисартан, дозата не треба да надминува 40 mg еднаш на ден (видете дел 4.4). Телфорт е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2). Кај пациентите со лесно до умерено хепатално нарушување, Телфорт треба да се употребува со претпазливост.

Педијатриска популација

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

Начин на употреба

Телфорт може да се зема со или без храна. Се препорачува Телфорт да се земе со доволна количина на течност.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на активната супстанција, на дихидропиридински деривати, или на било кој од ексципиенските наведени во делот 6.1.
- Втор и трет триместар од бременоста (видете дел 4.4 и 4.6).
- Билијарни опструктивни нарушувања.
- Тешко хепатално нарушување.
- Тешка хипотензија.
- Шок (вклучително кардиоген шок).
- Опструкција на протокот од левата комора (пр. висок степен на аортна стеноза).
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт.



Истовремената употреба на Телфорт со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете дел 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Телмисартан

Бременост

За време на бременост не треба да се започне терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен доколку континуираната терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти не е неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да бидат префрлени на алтернативна антихипертензивна терапија со утврден безбедносен профил за употреба за време на бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, да се започне со алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

Хепатални нарушувања

Телмисартан не треба да се дава кај пациенти со холестаза, билијарни опструктивни нарушувања или тешко хепатално нарушување (видете дел 4.3), бидејќи телмисартан генерално се елиминира со жолчката. Кај овие пациенти се очекува намален хепатален клиренс на телмисартан. Кај пациентите со благо до умерено хепатално нарушување, телмисартан треба да се дава со посебна претпазливост.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од тешка хипотензија и ренална инсуфициенција при третман на пациенти со билатерална артериска стеноза или артериска стеноза на поединечен функционален бубрег со лекови кои влијаат врз системот ренин-ангиотензин-алдостерон.

Ренални нарушувања и трансплантација на бубрег

При употреба на телмисартан кај пациенти со нарушена ренална функција, потребно е периодично следење на серумските нивоа на калиум и креатинин. Нема искуства во однос на администрацијата на телмисартан кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег. Телмисартан не е дијализабилен.

Интраваскуларна хиповолемија

Симптоматска хипотензија, особено по првата доза на телмисартан, може да настане кај пациенти кои имаат деплеција на волумен и/или соли поради јака диуретична терапија, диететски рестрикции на соли, дијареа или повраќање. Овие состојби треба да бидат коригирани пред започнување на терапија со телмисартан.

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

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија



и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост). Поради тоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS преку истовремена употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (видете дел 4.5 и 5.1).

Ако се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, истата треба да се спроведе под надзор на специјалист со чест мониторинг на реналната функција, електролитите и крвниот притисок. Кај пациенти со дијабетска нефропатија, не треба истовремено да се употребуваат АКЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Кај последица на инхибиција на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, пријавени се случаи на хипотензија, синкопа, хиперкалемија и промени во реналната функција (вклучувајќи акутна ренална слабост) кај подложни индивидуи, особено при комбинација на лекови кои влијаат на овој систем. Поради тоа, двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пр. преку администрација на телмисартан со други блокатори на системот ренин-ангиотензин-алдостерон) не се препорачува. Доколку истовремената употреба е неопходна, се препорачува внимателно следење на реналната функција.

Други состојби кои го стимулираат системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Кај пациентите чиј васкуларен тон и ренална функција преобладаваат зависат од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (пр. пациенти со тешка конгестивна срцева слабост или постоечка ренална болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза), терапијата со лекови кој влијаат врз овој систем, како што е телмисартан, е поврзана со акутна хипотензија, хиперазотемија, олигурија или ретко акутна ренална слабост (видете дел 4.8).

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално не одговараат на антихипертензивна терапија со лекови кои делуваат преку инхибиција на системот ренин-ангиотензин. Поради тоа, не се препорачува употреба на телмисартан.

Стеноза на аортна и митрална валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилатори, кај пациентите со стеноза на аортната и митралната валвула или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија е потребно посебно внимание.

Пациенти со дијабетес кои се на терапија со инсулин или антидијабетици

Кај овие пациенти, за време на терапијата со телмистартан може да настане хипогликемија. Поради тоа, кај овие пациенти е потребно соодветно следење на нивоата на глукоза во крвта; кога е индицирано, може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулин или антидијабетиците.

Хиперкалемија

Употребата на лекови кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон може да предизвика хиперкалемија. Кај постари пациенти, пациенти со ренална инсуфициенција,



дијабетес, кај пациенти кои истовремено се на терапија со други лекови кои можат да ги зголемат нивоата на калиум или кај пациенти со интеркуретни настани, хиперкалемијата може да биде фатална.

Пред да се започне со истовремена терапија на лекови кои влијаат врз системот ренин-ангиотензин-алдостерон, потребно е да се направи евалуација на односот корист-ризик. Главните ризик фактори кои треба да се земат предвид за хиперкалемија се:

-дијабетес мелитус, ренално нарушување, возраст (>70 години);

-истовремена употреба со еден или повеќе лекови кои влијаат врз системот ренин-ангиотензин-алдостерон и/или суплементи на калиум. Лековите или терапевтските класи на лекови кои можат да предизвикаат хиперкалемија се: супститути на сол кои содржат калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs, вклучително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имуносупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм;

-други интеркуретни (истовремени) настани, како на пример дехидратација, акутна кардијална декомпензација, метаболна ацидоза, влошување на реналната функција, ненадејно влошување на некоја ренална состојба (пр. инфективни болести), клеточна лиза (пр. акутна исхемија на екстремитет, рабдомиолиза, пролонгирана траума).

Кај ризичните пациенти се препорачува редовно следење на серумските нивоа на калиум (видете дел 4.5).

Етнички разлики

Како што е забележано за АКЕ инхибиторите, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни блокатори се помалку ефективни во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црната раса, отколку кај пациенти кои не се од црната раса, веројатно поради високата преваленца на ниски нивоа на ренин кај пациентите од црната раса со хипертензија.

Друго

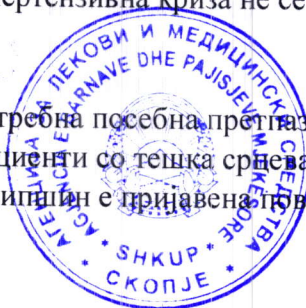
Како и со другите антихипертензивни лекови, прекумерно намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиомиопатија или исхемична кардиоваскуларна болест може да предизвика миокарден инфаркт или мозочен удар.

Амлодипин

Безбедноста и ефикасноста на амлодипин при хипертензивна криза не се утврдени.

Пациенти со срцева слабост

При лекување на пациенти со срцева слабост е потребна посебна претпазливост. Во долготрајна, плацебо контролирана студија кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа III и IV), кај пациентите третирани со амлодипин е пријавена по висока инциденца



на пулмонарен едем во споредба со плацебо групата (видете дел 5.1). Блокаторите на калциумови канали, вклучувајќи го амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, бидејќи можат да го зголемат ризикот од идни кардиоваскуларни настани и морталитет.

Пациенти со хепатално нарушување

Кај пациентите со нарушена хепатална функција, полупериодот на елиминација на амлодипин е пролонгиран и AUC вредностите се повисоки; не се утврдени препораки за дозирање. Терапијата треба да се започне со пониски дози и со посебна претпазливост, и при започнување на терапијата и при зголемување на дозите. Кај пациентите со тешко хепатално нарушување е потребно споро титрирање на дозите и внимателно следење.

Постари пациенти

Кај постари пациенти, потребна е претпазливост при зголемување на дозите (видете дел 4.2 и 5.2).

Пациенти со ренално нарушување

Кај овие пациенти може да се употребат вообичаените дози на амлодипин. Промените на плазматските концентрации на амлодипин не се поврзани со степенот на ренално нарушување. Амлодипин не е дијализабилен.

Информации за ексципиентите

Лекот содржи сорбитол. Пациентите со наследна интолеранција на фруктоза не треба да го земаат овој лек. Предвид треба да се земе адитивниот ефект на истовремена употреба на лекови кои содржат сорбитол (или фруктоза) и диетарниот внес на сорбитол (или фруктоза). Содржината на сорбитол во лековите за перорална употреба може да влијае на биорасположливоста на другите лекови за перорална употреба кои се употребуваат истовремено.

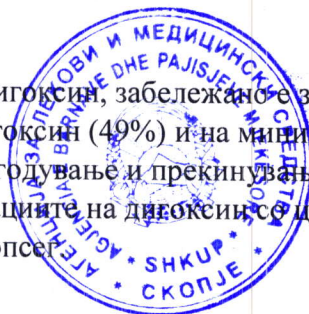
Лекот содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во таблета, при што може да се каже дека е „без натриум“.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Интеракции поврзани со телмисартан

Дигоксин

При истовремена употреба на телмисартан и дигоксин, забележано е зголемување на максималната плазматска концентрација на дигоксин (49%) и на минималната плазматска концентрација (20%). При започнување, прилагодување и прекинување на терапијата со телмисартан, потребно е следење на концентрациите на дигоксин со цел одржување на концентрациите во рамките на терапевтскиот опсег.



Како и со другите лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, телмисартан може да предизвика хиперкалиемија (видете дел 4.4). Ризикот може да се зголеми рпи комбинација со други лекови кои предизвикуваат хиперкалиемија (супститути на сол кои содржат калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs, вклучително и селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм).

Појавата на хиперкалиемија зависи од поврзаните ризик фактори. Ризикот е зголемен во случај на горенаведените комбинации. Ризикот е особено висок при комбинација со диуретици кои штедат калиум и со супститути на сол кои содржат калиум. Комбинација со АКЕ инхибитори или NSAIDs, на пример, претставува понизок ризик, доколку се следат мерките на претпазливост при употреба.

Комбинации кои не се препорачуваат

Диуретици кои штедат калиум или суплементи на калиум

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, како што е телмисартан, ја намалуваат диуретично индуцираната загуба на калиум. Диуретичите кои штедат калиум, на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен, амилорид, суплементи на калиум или супститути на соли кои содржат калиум може да доведат до значително зголемување на концентрациите на серумскиот калиум. Доколку поради документирана хипокалиемија е индицирана истовремена употреба, истата треба да е проследена со често следење на нивоата на серумски калиум.

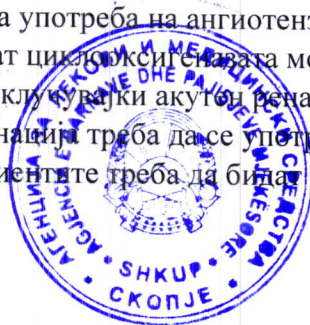
Литиум

За време на истовремената употреба на литиум и АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучително и телмисартан е пријавено реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиум и неговата токсичност. Доколку оваа комбинација е неопходна, потребно е внимателно следење на серумските концентрации на литиум.

Комбинации за кои е потребна претпазливост

Нестероидни антиинфламаторни лекови

NSAIDs (пр. ацетилсалицилна киселина во дози при кои има антиинфламаторно дејство, COX-2 инхибитори и неселективни NSAIDs) може да го зголемат антихипертензивниот ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Кај некои пациенти со компромитирана ренална функција (пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со компромитирана ренална функција), истовремената употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекови кои ја инхибираат циклусот на оксигеназа може да доведе до понатамошно влошување на реналната функција, вклучувајќи акутен ренален застој, кој е вообичаено реверзибилен. Поради тоа, оваа комбинација треба да се употребува со претпазливост, особено кај постари пациенти. Пациентите треба да бидат соодветно



хидрирани и по започнувањето на терапијата предвид треба да се земе следење на реналната функција, кое треба периодично да се повторува за време на терапијата.

Рамиприл

Во една студија, истовремената администрација на телмисартан и рамиприл довела до зголемување од 2,5 пати на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Клиничката важност на оваа опсервација не е потврдена.

Диуретици (тиазидни или диуретици на Хенлеовата петелка)

Претходна терапија со високи дози на диуретици како фуросемид (диуретици на Хенлеовата петелка) и хидрохлортиазид (тиазиден диуретик) може да резултира со деплеција на волумен и со ризик од хипотензија при започнување на терапија со телмисартан.

Комбинации кои треба да бидат земени предвид

Други антихипертензивни лекови

Ефектот на намалување на крвниот притисок на телмисартан може да се зголеми при истовремена употреба на други антихипертензивни лекови.

Податоците од клиничките студии покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку истовремена употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутен ренален застој), во споредба со употребата на поединечен лек кој делува на RAAS (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

Врз основа на нивните фармаколошки својства, за следните лекови може да се очекува дека ќе го потенцираат хипотензивниот ефект на сите антихипертензивни лекови, вклучувајќи го и телмисартан: баклофен, амифостин. Дополнително, опростатската хипотензија може да биде потенцирана од алкохол, барибитурати, наркотици или антидепресиви.

Кортикостероиди (системска употреба)

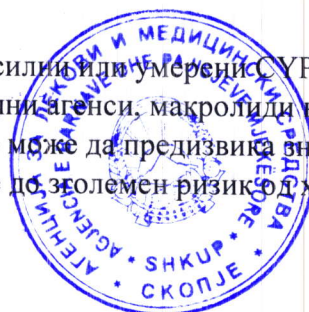
Намалување на антихипертензивниот ефект.

Интеракции поврзани со амлодипин

Ефекти на другите лекови врз амлодипин

СУРЗА4 инхибитори

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени СУРЗА4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни антифунгални агенси, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително зголемување на експозицијата на амлодипин и да доведе до зголемен ризик од хипотензија. Овие



фармакокинетски варијации може да бидат клинички позначајни кај постари пациенти. Се препорачува внимателно клиничко следење на пациентите и прилагодување на дозата, по потреба.

СYP3A4 индуктори

По истовремена администрација на познати индуктори на СYP3A4, плазматските концентрации на амлодипин можат да варираат. Поради тоа, потребно е следење на крвниот притисок и регулирање на дозите за време на и по истовремената администрација, особено на силни СYP3A4 индуктори (пр. рифампицин, *hypericum perforatum*).

Грејпфрут и сок од грејпфрут

Не се препорачува администрација на амлодипин заедно со грејпфрут или сок од грејпфрут, бидејќи кај некои пациенти може да биде зголемена биорасположливоста, што може да резултира со зголемување на ефектот на намалување на крвниот притисок.

Дантролен (инфузија)

Кај животни, забележани се летална венктрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија по администрација на верапамил и интравенски дантролен. Поради ризикот од хиперкалемија, кај пациентите подложни на малигна хипертермија и пациентите кои се лекуваат од малигна хипертермија се препорачува да се избегнува коадминистрација на блокатори на калциумовите канали како амлодипин.

Ефекти на амлодипин врз другите лекови

Ефектот на намалување на крвниот притисок на амлодипин е адитивен со ефектот на намалување на крвниот притисок на другите лекови кои имаат антихипертензивни својства.

Такролимус

При коадминистрација со амлодипин, постои ризик од зголемување на концентрациите во крвта на такролимус. За да се избегне токсичност на такролимус, кај пациентите кои истовремено се на терапија со амлодипин, потребно е следење на концентрациите на такролимус во крвта и, доколку е потребно, прилагодување на дозата на такролимус.

Механистички таргет на рапамицин (mTOR) инхибитори

mTOR инхибиторите како сиролимус, темсиролимус и еверолимус се СYP3A супстрати. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При истовремена употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да ја зголеми експозицијата на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Не се спроведени интеракциски студии за амлодипин и циклоспорин кај здрави доброволци и други популации, со исклучок на пациенти по ренална трансплантација, каде што било забележано варијабилно зголемување на trough концентрациите (просечно



0-40%) на циклоспорин. Кај овие пациенти, потребно е следење на концентрациите на циклоспорин и, доколку е потребно, намалување на дозата на циклоспорин.

Симвастатин

Кoadминистрацијата на повеќекратни дози на 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин довела до 77% зголемување на експозицијата на симвастатин во споредба со монотерапија со симвастатин. Потребно е ограничување на дозата на симвастатин на 20 mg на ден, кај пациенти кои се на терапија со амлодипин.

Во клинички интеракциски студии, амлодипин не влијаел врз фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Употребата на Телфорт не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста, бидејќи нема достапни информации за воспоставување на безбедносниот профил на амлодипин и телмисартан.

Употребата на Телфорт е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста, поради содржината на телмисартан.

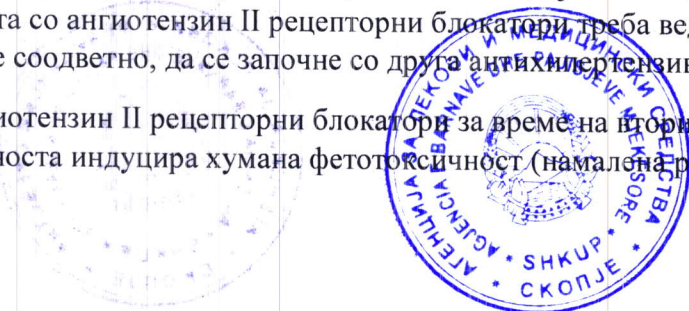
Телмисартан

За време на првиот триместар од бременоста, не се препорачува употреба на ангиотензин II рецепторни блокатори (видете дел 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокатори е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (видете дел 4.3 и 4.4).

Не постојат соодветни податоци за употребата на телмисартан кај бремени жени. Во студиите кај животни е регистрирана репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Епидемиолошките податоци во однос на тератогеноста по експозиција на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не се конклузивни; но не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторни антагонисти, со оваа класа на лекови може да постојат слични ризици. Освен доколку континуираната употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти не е неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да бидат префрлени на алтернативна антихипертензивна терапија со воспоставен безбедносен профил за употреба за време на бременост. По дијагностицирањето на бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни блокатори треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, да се започне со друга антихипертензивна терапија.

Изложеноста на ангиотензин II рецепторни блокатори за време на вториот и третиот триместар од бременоста индуцира хумана фетотоксичност (намалена ренална функција,



олигохидрамниоза, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренална слабост, хипотензија, хиперкалемија) (видете дел 5.3). Доколку за време на вториот и третиот триместар од бременоста има експозиција на ангиотензин II рецепторни блокатори, се препорачува проверка со ултразвук на реналната функција и черепот. Новороденчињата чии мајки земале ангиотензин II рецепторни антагонисти треба да се набљудуваат за појава на хипотензија (видете дел 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безбедноста на амлодипин за време на бременост кај луѓе не е потврдена. Во студии на животни, репродуктивна токсичност била забележана при високи дози (видете дел 5.3). Употребата за време на бременост се препорачува само доколку нема побезбедна алтернатива и доколку болеста доведува до поголем ризик за мајката и фетусот.

Доење

Амлодипин се екскретира во мајчиното млеко. Делот од дозата која ја прима доенчено е проценето дека е 3-7%, со максимум од 15%. Ефектот на амлодипин врз доенчињата е непознат. Нема достапни информации за употребата на телмисартан за време на доењето. Поради тоа, употребата на Телфорт не се препорачува и се препорачува употреба на алтернативна терапија со подобро воспоставен безбедносен профил за време на доење, особено при доење на новороденчиња или предвремено родени новороденчиња.

Плодност

Телмисартан

Во претклиничките студии, не биле забележани ефекти на телмисартан врз машката или женската плодност.

Амлодипин

Кај некои пациенти на терапија со блокатори на калциумовите канали биле пријавени реверзибилни биохемиски промени на главата на сперматозоидите. Нема доволно клинички податоци за проценка на потенцијалниот ефект на амлодипин врз плодноста. Во една студија со стаорци, пријавени се насакани ефекти врз плодноста кај мажи (видете дел 5.3).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Телфорт има умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Доколку пациентите кои земаат Телфорт имаат вртоглавица, главоболка, замор или гадење, способноста за реагирање може да им биде нарушена. Морали тоа, потребна е претпазливост при возење или ракување со машини. Доколку кај пациентот се појават овие несакани ефекти, треба да избегнува потенцијално ризични активности како возење или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ



Несаканите реакции пријавени при употреба на индивидуалните компоненти (амлодипин или телмисартан) може да бидат потенцијални несакани дејства на Телфорт .

Несакани реакции поврзани со телмисартан

Резиме на безбедносниот профил

Сериозните несакани реакции вклучуваат анафилактична реакција и ангиоедем, кои се појавуваат ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и акутна ренална слабост.

Вкупната инциденца на несакани дејства пријавени со телмисартан е обично споредлива со плацебо (41,4% наспроти 43,9%) во контролирани клинички студии кај пациенти на третман за хипертензија. Инциденцата на несаканите реакции не била поврзана со дозата и не била покажана поврзаност со полот, возраста или расата на пациентите.

Безбедносниот профил на телмисартан кај пациенти на терапија за намување на кардиоваскуларниот морбидитет бил конзистентен со безбедносниот профил кај пациенти на терапија за хипертензија.

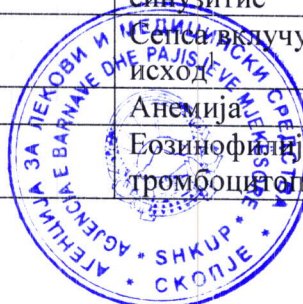
Несаканите реакции прикажани подолу се збирни несакани реакции од контролираните клинички студии кај пациенти со хипертензија и од постмаркентишкото следење. Предвид земени се и сериозните несакани дејства и несаканите дејства кои довеле до прекин на терапијата пријавени во три клинички дојготрајни студии кои вклучуваат 21 642 пациенти кои биле на терапија со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет во период од шест години.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции се подредени според фреквенцијата на појавување користејќи ја следната конвенција: 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 ($< 1/10\,000$); непозната честота (не може да се одреди од достапните податоци).

Во рамките на секоја фреквенциска група, несаканите реакции се подредени според опаѓачка сериозност.

MeDRA систем орган класа	Фреквенција	Несакана реакција
Инфекции и инфестации	Помалку чести	Инфекции на уринарниот тракт вклучувајќи циститис, инфекции на горниот респираторен тракт вклучувајќи фарингитис и синуситис
	Ретки	Сепса вклучувајќи фатален исход
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Помалку чести	Анемија
	Ретки	Еозинофилија, тромбоцитопенија



Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Анафилактична реакција, хиперсензитивност
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Помалку чести	Хиперкалемија
	Ретки	Хипогликемија (кај пациенти со дијабетес)
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	Несоница, депресија
	Ретки	Анксиозност
Нарушувања на нервниот систем	Помалку чести	Синкопа
	Ретки	Сомноленција
Нарушувања на очите	Ретки	Визуелни нарушувања
Нарушувања на ушите и лабиринтот	Помалку чести	Вертиго
Кардијални нарушувања	Помалку чести	Брадикардија
	Ретки	Тахикардија
Васкуларни нарушувања	Помалку чести	Хипотензија ² , ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Диспнеа, кашлица
	Многу ретки	Интерстицијална белодробна болест ⁴
Гастроинтестинални нарушувања	Помалку чести	Абдоминална болка, дијареа, диспепсија, флатуленција, повраќање
	Ретки	Сува уста, стомачна nelaгодност, дисгеузија
Хепатобилијарни нарушувања	Ретки	Абнормална хепарна функција/нарушувања на хепарот ³
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Помалку чести	Пруритус, хиперхидроза, исип
	Ретки	Ангиоедем (исто така со фатален исход), егзема, еритем, уртикарија, ерупција предивикана од лекови, токсична кожна ерупција
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Помалку чести	Болка во грбот (пр. ишијас), мускулен спазам, миалгија
	Ретки	Артралгија, болка во екстремитетите, болка во тетивите (симптоми како тендинитис)
Ренални и уринарни нарушувања	Помалку чести	Ренално нарушување вклучително и акутен ренален застој
Општи нарушувања и состојби на местото на	Помалку чести	Градна болка, астенија (слабост)



администрација	Ретки	Болест слична на инфлуенца
Испитувања	Помалку чести	Зголемување на креатининот во крвта
	Ретки	Намалување на хемоглобинот, зголемување на уричната киселина во крвта, зголемување на хепаталните ензими, зголемување на креатин фосфокиназата во крвта

1, 2, 3, 4: за дополнителен опис, видете го делот „Опис на одредени несакани дејства“

Опис на одредени несакани дејства

Сепса

Во PРоFESS испитувањето, забележана е зголемена инциденца на сепса при примена на телмисартан во споредба со плацебо. Овој настан може да е случаен или да е поврзан со моментално непознат механизам (видете дел 5.1).

Хипотензија

Овој несакан ефект е пријавен исто толку често и кај пациенти со контролиран крвен притисок кои биле на терапија со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет како додаток на стандардната нега.

Абнормална хепарна функција/нарушувања на хепарот

Повеќето случаи на абнормална хепарна функција/нарушувања на хепарот во постмаркетиншките испитувања се пријавени кај јапонци. Кај јапонците постои поголема веројатност за развој на овие несакани ефекти.

Интерстицијална белодробна болест

Во постмаркетиншките испитувања се пријавени случаи на интерстицијална белодробна болест кои се временски поврзани со земањето на телмисартан. Меѓутоа, не е воспоставена причинско-последична врска.

Несакани реакции поврзани со амлодипин

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавените несакани дејства за време на терапијата се сонливост, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенило, абдоминална болка, гадење, отекување на зглобовите, едем и слабост.

Табеларен приказ на несаканите реакции



Несаканите реакции се подредени според фреквенцијата на појавување користејќи ја следната конвенција: 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 ($< 1/10,000$); непозната честота (не може да се одреди од достапните податоци).

Во рамките на секоја фреквенциска група, несаканите реакции се подредени според опаѓачка сериозност.

MeDRA систем орган класа	Фреквенција	Несакана реакција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	Леукоцитопенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем	Многу ретки	Алергиски реакции
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу ретки	Хипергликемија
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	Несоница, промени на расположението (вклучувајќи анксиозност), депресија
	Ретки	Конфузија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Сонливост, вртоглавица, главоболка (особено на почетокот на третманот)
	Помалку чести	Тремор, дизгеузија, синкопа, хипоестезија, парестезија
	Многу ретки	Хипертонија, периферна невропатија
	Непозната честота	Екстрапиримидални нарушувања
Нарушувања на очите	Чести	Визуелни нарушувања (вклучувајќи диплопија)
Нарушувања на ушите и лабиринтот	Помалку чести	Тинитус
Кардијални нарушувања	Чести	Палпитации
	Помалку чести	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)
	Многу ретки	Миокарден инфаркт
Васкуларни нарушувања	Чести	Црвенило
	Помалку чести	Хипотензија
	Многу ретки	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални	Чести	Диспнеа
	Помалку чести	Кашлица, ринитис



нарушувања		
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Абдоминална болка, гадење, диспепсија, нарушена перисталтика (вклучувајќи дијареа и констипација)
	Помалку чести	Повраќање, сува уста
	Многу ретки	Панкреатитис, гастритис, гингивална хиперплазија
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретки	Хепатитис, жолтица, зголемени хепатални ензими*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Помалку чести	Алопеција, пурпура, дисколорација на кожата, хиперхидроза, пруритус, исип, егзантема, уртикарија
	Многу ретки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром, Quincke едем, фотосензитивност
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Чести	Отекување на зглобовите, мускулни грчеви
	Помалку чести	Артралгија, миалгија, болка во грбот
Ренални и уринарни нарушувања	Помалку чести	Миктурија, ноктурија, зголемена уринарна фреквенција
Репродуктивни нарушувања и нарушувања на дојката	Помалку чести	Импотенција, гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу чести	Едем
	Чести	Замор, астенија
	Помалку чести	Градна болка, болка, треска
Испитувања	Помалку чести	Зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина

* Најчесто конзистентни со холестаза

Пријавување на суспектните 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. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Нема искуства со предозирање со Телфорт . Предозирањето со амлодипин може да резултира со прекумерна периферна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Пријавена е изразена и потенцијално пролонгирана системска хипотензија, вклучувајќи и шок со фатален исход. Најистакнати манифестации од предозирањето со телмисартан се хипотензија и тахикардија; пријавени се и брадикардија, вртоглавица, зголемување на серумскиот креатинин и акутна ренална слабост.

Третман

Пациентот треба внимателно да се следи и третманот треба да биде симптоматски и супортивен. Третманот зависи од времето поминато од ингестијата и сериозноста на симптомите. Предложените мерки вклучуваат индукција на емеза и/или гастрична лаважа. При предозирањето со телмисартан и амлодипин од корист може да биде и употребата на активен јаглен.

Потребно е често следење на серумските електролити и креатинин. Доколку се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба со кренати екстремитети и треба брзо да му се дадат соли и течности. За нормализација на васкуларниот тонус и крвниот притисок, од корист може да биде давањето на вазоконстриктор, доколку нема контраиндикации за неговата употреба. Интравенскиот калциум глуконат може да биде корисен за спречување на ефектите на блокада на калциумовите канали.

И за амлодипин и за телмисартан е малку веројатно дека ќе бидат отстранети со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

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

Телфорт претставува комбинација од два антихипертензивни лека со комплементарни механизми за контрола на крвниот притисок кај пациенти со есенцијална хипертензија: амлодипин припаѓа на класата блокатори на калциумови канали и телмисартан припаѓа на класата на ангиотензин II антагонисти. Комбинацијата на овие две активни супстанции има адитивен антихипертензивен ефект, намалувајќи го крвниот притисок во поголем степен отколку користејќи ги овие компоненти како поединечни.

Телмисартан

Механизам на дејство

Телмисартан е орално активен и специфичен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Телмисартан со многу висок афинитет го заменува ангиотензин II од неговото врзивно место на AT₁ рецепторниот подтип, кои е одговорен за познатите дејства на



ангиотензин II. Телмисартан не покачува парцијална агонистичка активност кон AT_1 рецепторот. Телмисартан селективно се врзува за AT_1 рецепторот. Врзувањето е долготрајно. Телмисартан не покажува афинитет кон други рецептори, вклучувајќи ги AT_2 и други помалку карактеристични AT рецептори. Функционалната улога на овие рецептори не е позната, ниту пак ефектите од нивната можна прекумерна стимулација од ангиотензин II, чии нивоа се зголемени од телмисартан. Телмисартан ги намалува плазматските нивоа на алдостерон. Телмисартан не го инхибира хуманиот плазма ренин или блокира јонските канали. Телмисартан не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим (книназа II), ензим кој исто го деградира брадикинин. Поради тоа, не се очекува потенцирање на брадикинин-посредените несакани дејства. Кај луѓе, доза од 80 mg телмисартан речиси целосно го инхибира зголемувањето на крвниот притисок предизвикано од ангиотензин II. Инхибиторниот ефект се одржува во период од повеќе од 24 часа и е мерлив и по 48 часа.

Клиничка ефикасност и безбедност

По првата доза на телмисартан, антихипертензивниот ефект постепено станува евидентен за време на првите три часа. Максималното намалување на крвниот притисок генерално се постигнува за време од 4 до 8 недели по почетокот на третманот и се одржува за време на долготрајната терапија.

Антихипертензивниот ефект се одржува константно во период од повеќе од 24 часа по дозирањето и ги вклучува последните 4 часа пред следната доза, што е покажано со амбулантските мерења на крвниот притисок. Ова е потврдено со стапка на пикови константно над 80% по дози од 40 и 80 mg телмисартан во плацебо контролирани клинички студии. Постои очигледен тренд на врската доза-време на враќање на систолниот крвен притисок на базната линија (SBP). Податоците за дијастолниот крвен притисок (DBP) се неконзистентни.

Кај пациенти со хипертензија, телмисартан ги намалува и систолниот и дијастолниот крвен притисок без притоа да влијае на пулсот. Сè уште не е дефиниран придонесот на диуретичниот и натриуретичниот ефект на лекот кон неговото хипотензивно дејство. Антихипертензивната активност на телмисартан е споредлива со активноста на другите класи на антихипертензивни лекови (демонстрирано во клинички студии при споредба на телмисартан со амлодипин, ателнолол, еналаприл, хидрохлортиазид и лизиноприл).

По нагло прекинување на терапијата со телмисартан, крвниот притисок постепено се враќа на вредности пред третманот за период од неколку дена, без појава на нагло враќање на хипертензијата.

Инциденцата на сува кашлица е значително пониска кај пациенти на третман со телмисартан отколку кај пациенти на третман со ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори, според клинички студии кои директно ги споредуваат двата антихипертензивни третмани.



Две големи рандомизирани контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитале употребата на комбинација на АКЕ инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокатор. ONTARGET е студија спроведена на пациенти со историја на кардиоваскуларно заболување или дијабетес тип 2 придружени со докази за оштетување на краен орган. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии покажале дека нема значителен поволен ефект врз реналните и/или кардиоваскуларните исходи и mortalitet, додека пак постои зголемен ризик за хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија, во споредба со монотерапија. Поради сличните фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори. Поради тоа, АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат испотремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана за тестирање на користа од додавање на алискирен на стандардна терапија со АКЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес тип 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување или и двете. Студијата била порано завршена поради зголемен ризик од несакани ефекти. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле нумерички пофреквентни во групата која примала алискирен, во споредба со плацебо групата и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

Амлодипин

Амлодипинот претставува инхибитор на калциумовиот јонски инфлукс од дихидропиридинската група (спор блокатор на канали или антагонист на калциумови јони) и го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во кардијалните и вакуларните мазни мускули.

Механизмот на антихипертензивно дејство на амлодипин се должи на директниот релаксирачки ефект на васкуларната мазна мускулатура. Точниот механизам со кој амлодипин ја олеснува ангина не е целосно разјаснет, но амлодипин ја намалува вкупната исхемија преку следните две дејства:

1. Амлодипин ги дилатира периферните артериоли и со тоа го намалува вкупниот периферен отпор спроти кој срцето работи. Бидејќи срцевиот ритам останува стабилен, ова ослободување на срцето ги намалува миокардијалните потреби за енергија и кислород.
2. Механизмот на дејство на амлодипин веројатно вклучува и дилатација на главните коронарни артерии и коронарни артериоли, и во нормалните и во исхемичните регии. Дилатацијата го зголемува миокардијалниот доток на кислород кај пациенти со коронарен артериски спазам (Prinzmetal или варијантна ангина).



Кај пациентите со хипертензија, дозирањето еднаш на ден овозможува клинички значајно намалување на крвниот притисок и во лежечка и во стоечна положба во период од 24 часа. Поради спориот почеток на дејство, администрацијата на амлодипин не се препорачува за акутна хипотензија.

Кај пациентите со ангина, администрацијата на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на вежбање, времето на појавување на ангина и времето до депресија на сегментот 1 mm ST. Амлодипин ја намалува и фреквенцијата на напади на ангина и потрошувачката на таблетите глицерил тринитрат.

Амлодипин не се поврзува со метаболни несакани дејства или промени во плазматските липиди и е соодветен кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Телмисартан

Апсорпција

Апсорпцијата на телмисартан е брза иако апсорбираната количина е варијабилна. Средната апсолутна биорасположливост на телмисартан е околу 50%. Кога телмисартан се зема заедно со храна, намалувањето на $AUC_{0-\infty}$ на телмисартан варира од околу 6% (доза од 40 mg) до околу 19% (доза од 160 mg). По 3 часа по администрацијата, плазматските концентрации на телмисартан се слични без разлика дали е земен со или без храна.

Дистрибуција

Телмисартан во голема мера се врзува за плазматските протеини (>99,5%), воглавно за албумин и алфа-1-кисел гликопротеин. Средниот рамнотежен волумен на дистрибуција (V_{dss}) е околу 500 l.

Биотрансформација

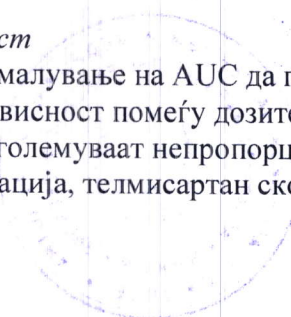
Телмисартан се метаболизира преку конјугација со глукуронид. Конјугатот нема фармаколошка активност.

Елиминација

Телмисартан се карактеризира со биекспоненцијална фармакокинетика на распад со терминален полупериод на елиминација од >20 часа. Максималната плазматска концентрација (C_{max}) и, во помал степен, AUC, се зголемуваат непропорционално со дозата. Нема докази за клинички релевантна акумулација на телмисартан, доколку се зема препорачаната доза. Плазматските концентрации биле повисоки кај жени отколку кај мажи, без релевантно влијание врз ефикасноста.

Линеарност/нелинеарност

Не се очекува малото намалување на AUC да предизвика намалување на терапевтскиот ефект. Нема линеарна зависност помеѓу дозите и плазматските концентрации. C_{max} и, во помал степен, AUC, се зголемуваат непропорционално при дози над 40 mg. По орална (и интравенска) администрација, телмисартан скоро целосно се екскретира со фецесот,



главно како непроменет лек. Кумулативната уринарна екскреција е <1% од дозата. Вкупниот плазматски клиренс (CL_{tot}) е висок (околу 1000 ml/min) во споредба со хепаталниот крвен проток (околу 1500 ml/min).

Специјални популации

Пол

Забележани се разлики во плазматските концентрации, со C_{max} и AUC од приближно 3 и 2 пати повисоки, соодветно, кај жени наспроти мажи.

Постари пациенти

Фармакокинетиката на телмисартан не се разликува кај постарите пациенти и кај пациентите помлади од 65 години.

Ренално нарушување

Кај пациентите со лесно до умерено и тешко ренално нарушување, забележано е дуплирање на плазматските концентрации. Меѓутоа, пониски плазматски концентрации се забележани кај пациенти со ренално нарушување кои се на дијализа. Телмисартан во висок процент се врзува за плазматските протеини кај пациенти со ренална инсуфициенција и не може да се отстрани со дијализа. Кај пациентите со ренално нарушување не е променет полупериодот на елиминација.

Хепатално нарушување

Фармакокинетските студии кај пациенти со хепатално нарушување покажале зголемување на апсолутната биорасположливост од приближно 100%. Кај пациентите со хепатално нарушување не е променет полупериодот на елиминација.

Амлодипин

Апсорпција/дистрибуција

По орална администрација на терапевтски дози, амлодипин добро се апсорбира со максимални нивоа во крвта по 6-12 часа од дозата. Апсолутна биорасположливост на телмисартан е проценето дека е помеѓу 64 и 80%. Волуменот на дистрибуција е околу 21 l/kg. *In vitro* студиите покажале дека приближно 97,5 % од циркулирачкиот амлодипин е врзан за плазматските протеини.

Биорасположливоста на амлодипин не зависи од земањето на храна.

Биотрансформација/елиминација

Терминалниот полупериод на елиминација е околу 35-50 часа и е конзистентен со дозирањето еднаш на ден. Амлодипин екстензивно се метаболизира преку црниот дроб до неактивни метаболити, и 10% од непроменетиот лек и 60% од метаболитите се екскретираат со урината. Амлодипин не е дијализабилен.

Специјални популации

Хепатално нарушување



Постојат многу ограничени клинички податоци за администрацијата на амлодипин кај пациенти со хепатално нарушување. Пациентите со хепатално нарушување имаат намален клиренс на амлодипин кој резултира со подолг полупериодот на елиминација и зголемување на AUC од приближно 40-60%.

Постари пациенти

Времето потребно за постигнување на максимална плазматска концентрација на амлодипин е слично кај постари и кај помлади субјекти. Клиренсот на амлодипин е намален што резултира со зголемување на AUC и на полупериодот на елиминација кај постари пациенти. Зголемувањето на AUC и полупериодот на елиминација кај пациентите со конгестивна срцева слабост биле очекувани за оваа возрасна група.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Телмисартан/амлодипин

Неклиничките студии за безбедноста на комбинацијата телмисартан/амлодипин се ограничени на 13-неделна студија за токсичност кај стаорци со орални повторени дози. Не се забележани нови токсичности или адитивни несакани дејства.

Телмисартан

Во претклиничките студии за безбедност, дозите кои продуцираат експозиција споредлива со клиничкиот терапевтски опсег предизвикале намалување на црвените клеточни параметри (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени во реналната хемодинамика (покачено ниво на азот од уреата во крвта и креатинин), како и зголемен серумски калиум кај нормотензивни животни. Кај кучиња, забележани се ренална тубуларна дилатација и атрофија. Кај стаорци и кучиња е забележана и повреда на гастричната мукоза (ерозија, улкуси или воспаление). Овие фармаколошки-посредени несакани дејства, познати од претклиничките студии со ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, биле превенирани со орални суплементи на соли.

Кај двата вида се забележани зголемена активност на плазматскиот ренин и хипертрофија/хиперплазија на реналните јукстагломеруларни клетки. Овие промени, кои се класни ефекти на ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, немаат клиничко значење.

Не забележани јасни докази за тератогениот ефект, меѓутоа при токсични дози на телмисартан е забележан ефект на постнаталниот развој на новороденчето како намалена телесна тежина и одложено отварање на очите.

Нема докази за мутагеност и релевантна кластогена активност во *in vitro* студиите и нема докази за канцерогеност кај стаорци и глупци.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност



Студиите за репродуктивност кај стаорци и глувци покажале одложено породување, пролонгирано време на породување и намалено преживување при дози приближно 50 пати поголеми од максималните препорачани дози за луѓе врз основа на mg/kg.

Нарушување на плодноста

Кај стаорци третиран со амлодипин (мажјаци во период од 64 ден и женки 14 дена пред спарување) во дози од 10 mg/kg/ден (8 пати* од максималната препорачаната доза за луѓе од 10 mg на основа на mg/m²) не е забележан ефект врз плодноста. Во друга студија кај стаорци во која мажјаци биле третиран со амлодипин бесилат во период од 30 дена во дози споредливи со хуманите врз основа на mg/kg, откриени се намален плазматски фоликуло-стимулирачки хормон и тестостерон, како и намалување на густината на спермата и бројот на зрели сперматозоиди и сертолиеви клетки.

Канцерогеност, мутагеност

Стаорци и глувци третиран со амлодипин две години, во пресметани концентрации за да се обезбеди дневно ниво на дозирање од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ ден не покажале докази на канцерогеност. Највисоката доза (за глувци, слична на, и за стаорци двапати* од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg на mg/m² основа) била близу до максималната толерирана доза за глувци, но не и за стаорци.

Студиите за мутагеност не откриле никакви ефекти поврзани со лек ниту на нивото на ген ниту на ниво на хромозом.

* Врз основа на тежината на пациент од 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. ЕКСЦИПИЕНСИ

- Сорбитол (E420),
- Натриум хидроксид,
- Повидон 25,
- Микрокристална целулоза,
- Калциум хидроген фосфат дихидрат,
- Меглумин,
- Магнезиум стеарат.

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3. РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години.

Лекот не смее да се употребува после истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.



6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Чувајте го лекот на температура до 25°C во оригиналното пакување, поради заштита од светлина.

6.5. ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

OPA/Al/PVC/Al блистери, картноска кутија

Големина на пакување: 28 таблети.

6.6. ОТСТРАНУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИОТ ПРОИЗВОД, ОДНОСНО ОТПАДНИОТ МАТЕРИЈАЛ

Неупотребената количина од лекот треба да се уништи во согласност со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија доел Скопје,
ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2021

