КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20170072/73/77175
Разрешение № BG/MA/MP - 73220-3/ 26-10-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телдипин 40 mg/5 mg таблетки
Телдипин 40 mg/10 mg таблетки
Телдипин 80 mg/5 mg таблетки
Телдипин 80 mg/10 mg таблетки

Teldipin 40 mg/5 mg tablets
Teldipin 40 mg/10 mg tablets
Teldipin 80 mg/5 mg tablets
Teldipin 80 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Телдипин 40 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан *(telmisartan)* и 5 mg амлодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*).

Телдипин 40 mg/10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан *(telmisartan)* и 10 mg амлодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*).

Телдипин 80 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)* и 5 mg амлодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*).

Телдипин 80 mg/10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)* и 10 mg амлодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

40 mg/5 mg: Светлокафяво-жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с възможно видими по-светли или по-тъмни точки и с обозначение N1 от едната страна. Размер на таблетката: диаметър приблизително 9 mm.
40 mg/10 mg: Светлооранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с възможно видими по-светли или по-тъмни точки и с обозначение N2 от едната страна. Размер на таблетката: диаметър приблизително 9 mm.
80 mg/5 mg: Светлооранжеви, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки с възможно видими по-светли или по-тъмни точки и с обозначение N3 от едната страна. Размер на таблетката: дължина приблизително 17 mm.
80 mg/10 mg: Светлокафяво-жълти, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки с възможно видими по-светли или по-тъмни точки и с обозначение N4 от едната страна. Размер на таблетката: дължина приблизително 17 mm.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Телдипин е показан като заместителна терапия за лечение на пациенти с есенциална хипертония, пациенти с вече постигнат контрол с телмисартан и амлодипин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране, както е в комбинацията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза на Телдипин е една таблетка дневно.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия.
Преди преминаването към Телдипин, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози от монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Телдипин трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на преминаване към комбинацията.

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

Специални популации

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата, но увеличаването на дозата трябва да се извършва с внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане
Наличен е ограничен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или на хемодиализа. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза 20 mg (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозировката. Изисква се повишено внимание, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират. Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация.

Чернодробно увреждане
Телдипин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с лека до умерена чернодробно увреждане не са установени препоръки за дозиране, следователно Телдипин трябва да се прилага с повишено внимание. При такива пациенти дневната доза на телмисартан не трябва да надвишава 40 mg дневно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение
Перорално приложение
Телдипин може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Телдипин с малко количество течност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения
- Тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда
- Едновременната употреба на Телдипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните блокери. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Бременност
По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни блокери. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни блокери се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде преустановено незабавно, и, по възможност, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане
Да не се прилага Телдипин при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежко чернодробно увреждане (вж точка 4.3), тъй като телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс на телмисартан. Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойности са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са установени дозови препоръки.
Следователно Телдипин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония
Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек
Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

Вътресъдова хиповолемия
При пациенти, с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане. може да възникне симптоматична хипотония, особено след прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан/амлодипин. Недостигът на натрий и/или течности трябва да бъде коригиран преди приложението на телмисартан/амлодипин.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

бъбречната функция (включително тежко бъбречно увреждане). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон
При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, като телмисартан, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм
Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както при другите съдоразширяващи средства, специално внимание се обръща на пациентите, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Сърдечна недостатъчност
Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочено, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) отчетената честота на белодробен оток е по-висока в амлодипин лекуваната група, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност.

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетни средства
При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти е необходимо да се обсъди съответно проследяване на нивото на глюкоза в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата инсулин или антидиабетно средство, когато е показано.

Хиперкалиемия
Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалиемия.

При пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи състояния, хиперкалиемията може да причини смърт.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, трябва да се прецени съотношението полза/риск.
Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или съдържащи калий хранителни добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните групи, които могат да предизивикат хиперкалиемия са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективните COX-2-инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (напр. инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на калия при тези пациенти (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни блокери са очевидно по-малко ефективни при понижаване на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-често отчетеното ниско ниво на ренин в популацията на хипертоници от черната раса.

Исхемична болест на сърцето

Както при други антихипертензивни агенти, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

В старческа възраст увеличаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с телмисартан

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостеронова, телмисартан може да предизвика хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Рискът може да се увеличи в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия (солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС, включително селективни COX -2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус)) и триметоприм.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възникването на хиперкалиемия зависи от свързаните с това рискови фактори. Рискът се увеличава при по-горе споменатите терапевтични комбинации. Рискът е особено висок в комбинация с калий-съхраняващи диуретици и когато се комбинира със солеви заместители, съдържащи калий. А при комбинация с АСЕ инхибитори или НСПВС, рискът е по-малък, при условие, че стриктно се спазват предпазни мерки при употреба.

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана комбинация по време на клиничните изпитвания.

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий хранителни добавки

Ангиотензин II рецепторните блокери, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, придизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиринолактон, еплеренон, триамтерен, или амилорид, съдържащите калий хранителни добавки, или съдържащите калий заместители на солта, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана едновременна употреба, поради документирана хипокалиемия, е необходимо лекарствените продукти да бъдат използвани с повишено внимание, и с постоянно мониториране на серумните концентрации на калия.

Литий

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на лития и токсичност, при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни блокери, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, е препоръчителен внимателен мониторинг на серумните нива на лития.

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2-инхибитори, и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект наангиотензин II рецепторните блокери.
При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни блокери и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно тежко бъбречно увреждане, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

Рамиприл

В едно проучване, едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5 кратно повишение в AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение е неизвестна.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици като фуроземид (бримков диуретик) и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да доведе до появата на хиповолемия и риск от възникване на хипотония при започване на лечение с телмисартан.

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин - ангиотензин алдостерон (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително тежко бъбречно увреждане), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

С оглед на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително този лекарствен продукт, напр. баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

Кортикостероиди (за системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4
Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин, водещо до повишен риск от хипертония. Клиничните прояви на тези ФК промени могат да бъдат по-изразени при пациенти в напреднала възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Индуктори на CYP3A4
При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Грейпфрут и сок от грейпфрут
Не се препоръчва употребата на грейпфрут и сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипретензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)
При животни са надлюдавани летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва, да се избягва едновременното приложение с блокери на калциевите канали, като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Други антихипертензивни лекарствени продукти
Понижаващите кръвното налягане ефекти на амлодипин се добавят към понижаващите кръвното налягане ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус
Има риск от увеличение на нивата на такроломус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, в случай на едновременно приложение на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо мониториране на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори
mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин
Не са провеждани проучвания за взаимодействие между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци и други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40%). Следва да се има предвид мониториране на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, както и съответно намаляване на дозата циклоспорин при необходимост.

Симвастатин
Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg амлодипин с дози от 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти, които приемат амлодипин, трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

По време на клиничните изпитвания за оценка на взаимодействията, амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Не се препоръчва употребата на Телдипин по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).

Телдипин е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността, поради телмисартановата компонента (вж. точки 4.3 и 4.4).

Телмисартан
Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Проучванията с телмисартан при животни са показали наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни блокери, за този клас лекарствени продукти такива рискове винаги може да има. Освен когато продължителното лечение с ангиотензин II рецепторни блокери се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертонично лечение, което е с доказана безопасност за бременни. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

да се започне алтернатино лечение.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместри, индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречно увреждане, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).
При експозиция на ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната фукция и черепа.
Кърмачетата, чиито майки са са приемали ангиотензин II рецепторни блокери трябва да бъдат наблюдавани за поява на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин
Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена.
При проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Кърмене
Употребата на Телдипин не се препоръчва и е необходимо да се пристъпи към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Телмисартан
Няма налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене.

Амлодипин
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Фертилитет

Телмисартан
В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху мъжкия и женския фертилитет.

Амлодипин
Обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове, са докладвани неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Телдипин слабо или умерено повлиява върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се вземе предвид, че синкоп или вертиго понякога може да възникне при антихипертензивна терапия, като например Телдипин. Ако пациентите, приемащи амлодипин страдат от световъртеж, главоболие, умора или гадене способността за реагиране може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Телмисартан

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактични реакции и ангиоедем, който може да възникне рядко (≥1/10 000 до <1/1 000) и остра бъбречна недостатъчност.

Общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан е сравнима с плацебо (41,4% срещу 43,9%) в контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Случаите с проявени нежеланите реакции не са свързани с дозата и не показват зависимост от пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост е сходен с този при пациенти с хипертония.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, отразяват резултатите от контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани за хипертония и от пост-маркетингови доклади. Изброяването отчита и настъпили сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, водещи до прекъсване на лечението, докладвани при три дългосрочни клинични проучвания, включващи 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост за период до шест години.

Амлодипин
Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сънливост, виене на свят, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болки в корема, гадене, подуване на глезените, оток и умора.

Списък на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица.
Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	Честота	
		Амлодипин	**Телмисартан**
Инфекции и инфестации	Инфекции на пикочните пътища, цистит, инфекции на горните дихателни пътища, вкл. фарингит и синузит	-	нечести
	Сепсис, включително с летален изход[1]	-	редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	-	нечести
	Еозинофилия	-	редки
	Тромбоцитопения	много редки	редки
	Левкоцитопения	много редки	-
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция, свръхчувствителност	-	редки
	Алергична реакция	много редки	-
Нарушения на метаболизма и	Хиперкалиемия	-	нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

храненето	Хипогликемия (при пациенти с диабет)	-	редки
	Хипергликемия	много редки	-
	Хипонатриемия	-	редки
Психични нарушения	Депресия, безсъние	нечести	нечести
	Промяна на настроението	нечести	-
	Безпокойство	нечести	редки
	Обърканост	редки	-
Нарушения на нервната система	Сънливост	чести	редки
	Замаяност	чести	нечести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	чести	-
	Тремор, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	нечести	-
	Синкоп	нечести	нечести
	Повишен мускулен тонус, периферна невропатия	много редки	-
	Екстрапирамиден синдром	с неизвестна честота	-
Зрителни нарушения	Зрително увреждане(включително диплопия)	чести	редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	нечести	-
	Световъртеж	-	нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	чести	-
	Брадикардия	нечести	нечести
	Тахикардия	-	редки
	Аритмия (включително камерна тахикардия, предсърдно мъждене)	нечести	-
	Инфаркт на миокарда	много редки	-
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	чести	-
	Хипотония	нечести	нечести[2]
	Ортостатична хипотония	-	нечести
	Васкулит	много редки	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	чести	нечести
	Ринит	нечести	-
	Кашлица	нечести	нечести
	Интерстициална белодробна болест	-	много редки[4]
Стомашно-чревни нарушения	Промяна в ритъма на дефекация (включително диария и констипация), гадене	чести	-
	Абдоминална болка, диспепсия	чести	нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Диария, флатуленция	-	нечести
	Повръщане	нечести	нечести
	Сухота в устата	нечести	редки
	Абдоминален дискомфорт, дисгеузиа	-	редки
	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия	много редки	-
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	много редки	-
	Нарушена чернодробна фукция, чернодробни нарушения	-	редки[3]
	Жълтеница	много редки	-
	Повишени нива на чернодробните ензими	много редки*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария	нечести	редки
	Косопад, пурпура, депигментация на кожата, екзантема	нечести	-
	Пруритус, обрив	нечести	нечести
	Хиперхидроза	нечести	нечести
	Еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност	много редки	-
	Екзема, еритема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив	-	редки
	Ангиоедем (включително с фатален изход)	много редки	редки
	Токсична епидермална некролиза	с неизвестна честота	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на глезена, мускулни крампи	чести	-
	Миалгия	нечести	нечести
	Болка в гърба (например ишиас)	нечести	нечести
	Артралгия	нечести	редки
	Мускулни спазми	-	нечести
	Болки в крайниците, болка в сухожилие (тендинит-подобни симптоми)	-	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане, (включително остро бъбречно увреждане)	-	нечести
	Нарушение на уринирането, често уриниране, нощно уриниране	нечести	-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция, гинекомастия	нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Едем	много чести	-
	Умора	чести	-
	Астения (слабост)	чести	нечести
	Болка в гърдите	нечести	нечести
	Общо неразположение, болка	нечести	-
	Грипоподобно заболяване	-	редки
Изследвания	Повишено телесно тегло, понижено телесно тегло	нечести	-
	Повишени нива на креатинин в кръвта	-	нечести
	Понижени нива на хемоглобин, увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта, повишени нива на чернодробните ензими, повишени нива на фосфокиназа в кръвта	-	редки

1, 2, 3, 4: за допълнително описание, моля, вижте подраздел „*Описание на избрани нежелани реакции*“

*** Най-вече в съответствие с холестаза**

Описание на избрани нежелани реакции

Сепсис
В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или свързана с до момента неизвестен механизъм (вж. също точка 5.1).

Хипотония
Тази нежелана реакция е съобщена като честа при пациенти с контролирано кръвно налягане, които са лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост при проведено стандартно лечение.

Нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение
Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит са настъпили при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход има по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана лекарствена реакция.

Интерстициална белодробна болест
Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит във времева връзка с прием на телмисартан. Въпреки това, причинно-следствена връзка не е установена.

Интестинален ангиоедем
Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

На разположение има ограничена информация по отношение на предозиране при хора.

Симптоми
Най-явните проявления на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане.
Наличната информация преполага, че значително предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде значима периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт.
Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Овладяване Телмисартан не се отстранява чрез хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или лаваж на стомаха. В случаи на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.
Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители.
Вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. Тъй като амлодипин се свързва здраво с плазмените протеините, диализата вероятно няма да бъде от полза. Също така, телмисартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB04.

Телмисартан

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Механизъм на действие

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип AT_1). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT_1, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на AT_1 - рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT_1 – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT_2 и други по слабо проучени AT- рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), които разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.
При човека, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония
След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявава след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане се постига в общия случай за 4 до 8 седмици след започването на лечението, и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от съотношенията на пиковете, които са идентични над 80 % след приемане на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Установява се забележима тенденция към зависимост на дозата от времето за възстановяване на началното състолично кръвно налягане (СКН). В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане (ДКН) са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Приносът на дуиретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид, и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалите параметри отпреди започването на лечението, като не е доказано възобновяване на хипертензията.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращите ензими, което се установява в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

Сърдечносъдова превенция

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечносъдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечносъдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години. Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 –1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 –1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048). Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечносъдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 0,85 –1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при терапия с телмисартан по-често се съобщава за случаи на хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечносъдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамото с пациенти на комбинирано лечение. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В проучването "Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт" ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт, се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на

плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Амлодипин
Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокер на бавните канали или блокер на калциевите йони) и инхибира трансмембранния инфлукс на калциеви йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу която сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокрадия).

При пациенти с хипертензия дозирането веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане в легнало и изправено положение в продължение на 24 часа. Поради бавното начало на действие острата хипотония не се среща при приложението на амлодипин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти с коронарна болест на сърцето (ИБС)
Ефективността на амлодипин при предотвратяване на клинични прояви при пациенти с коронарна болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, мулти-центрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 1997 пациенти. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са били лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са били лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия на статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Ключовите резултати за ефикасност са представени в таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации поради стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

	Сърдечносъдови събития, No. (%)			Амлодипин с/у Плацебо	
Резултати	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Съотношение на риска (95% CI)	*P* нива
Пълвична крайна точка					
Нежелани сърдечносъдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
Отделните компоненти					
Коронална реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Хоспитализация поради стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Инсулт или ПИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Повторен сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Новопоявило се периферно съдово заболяване	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Съкращения: ЗСН застойна сърдечна недостатъчност; CI- доверителен интервал; МИ- инфаркт на миокарда; ПИА преходна исхемична атака.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамичните изследвания и контролираните клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност от клас II-IV от NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Плацебо контролираното проучване (PRAISE), предназначено да оцени пациентите със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, показа, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и заболеваемост със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти с сърдечна недостатъчност NYHA III и IV без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, при постоянна терапия с ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност. При същата популация амлодипин се свързва с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.

Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано двойносляпо проучване за заболеваемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антатгонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечносъдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] P <0,001). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

5.2 Фармакокинетични свойства

Телмисартан

Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) варира от приблизително 6 % (доза от 40 mg) до приблизително 19 % (доза от 160 mg). До 3 часа след прием, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема с или без храна.

Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан, да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg C_{max} и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Разпределение
Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (>99,5 %), основно албумин и алфа-1 киселите гликопротеини. Средният стационарен привиден обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 500 литра.

Биотрансформация
Телмисартан се метаболизира чрез конюгация към глюкуронида на основното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност при конюгата.

Елиминиране
Телмисартан се характеризира с двуекспоненциална кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот от >20 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и, в по-малка степен, площта под кривата "плазмена концентрация-време" (AUC), се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без да е налице значително повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се отделя почти изцяло с фецеса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1 % от дозата. Общият плазмен клирънс (Cl_{tot}) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с този от чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Специални популации

Пол
Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 2-3 кратно по-високи C_{max} и AUC, съответно, при жени, в сравнение с мъже.

Старческа възраст
Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти.в старческа възраст (над 65-годишна възраст).

Бъбречно увреждане
При пациенти с лека, до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречно увреждане, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречно увреждане, телмисартан е във висока степен свързан с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Полуживотът на елиминиране не се променя при пациентите с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане
Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се промена при пациентите с увреждане на черния дроб.

Амлодипин

Абсорбция, разпределние, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на лекарствените дози, амлодипин се абсорбира добре, максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приемане. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.
Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

протеини при пациентите с хипертония.
Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране
Терминаленият елиминационен плазмен полуживот е приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

Специални популации

Чернодорбно увреждане
Налични са ограничени клинични данни относно прилагане на амлодипин при пациенти с чернодорнбно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

Старческа възраст
Времето за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и елиминационния полуживот. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакването за съответната възрастова група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Телмисартан
При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени нива на урейния азот, и креатинин), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета, се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове, също така, се отчита и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично- медиирани нежелани ефекти, извесни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращи ензими и ангиотензин II рецепторни блокери, се предотвратяват чрез орално приложение на солеви разтвор.

И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращи ензими и други ангиотензин II рецепторни блокери блокери, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжките или женските животни.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност
Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg

Нарушение на фертилитета
Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m2). В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

Канцерогенеза, мутагенеза
Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, а за плъхове двойно по-висока* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m2) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К30
Натриев хидроксид
Манитол
Целулоза, микрокристална
Меглумин
Кроскармелоза натрий
Железен оксид, жълт (Е172)
Магнезиев стеарат (Е470b)
Железен оксид, червен (Е172) *[само за 40 mg/10 mg и 80 mg/5 mg]*

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер/и (OPA/Al/PVC фолио – Al фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 таблетки в кутия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Телдипин 40 mg/5 mg – Рег.№ 20170072
Телдипин 40 mg/10 mg – Рег.№ 20170073
Телдипин 80 mg/5 mg – Рег.№ 20170074
Телдипин 80 mg/10 mg – Рег.№ 20170075

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 15.02.2017
Дата на последно подновяване: 06.04.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24 Септември 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *