

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Teldipin® 40 mg/5 mg tablete
Teldipin® 40 mg/10 mg tablete
Teldipin® 80 mg/5 mg tablete
Teldipin® 80 mg/10 mg tablete

INN: telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.
Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.
Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.
Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

	40 mg/5 mg tablete	40 mg/10 mg tablete	80 mg/5 mg tablete	80 mg/10 mg tablete
laktoza, monohidrat	60 mg	60 mg	120 mg	120 mg
sorbitol (E420)	146,54 mg	146,54 mg	293,08 mg	293,08 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Teldipin 40 mg/5 mg tablete: ovalne, blago bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedna strana tablete je smeđkasto-žute boje, mramorirana. Druga strana tablete je bele do skoro bele boje sa utisnutom oznakom K3.

Teldipin 40 mg/10 mg tablete: ovalne, blago bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedna strana tablete je smeđkasto-žute boje, mramorirana. Druga strana tablete je bele do skoro bele boje sa utisnutom oznakom K2.

Teldipin 80 mg/5 mg tablete: ovalne, blago bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedna strana tablete je smeđkasto-žute boje, mramorirana. Druga strana tablete je bele do skoro bele boje.

Teldipin 80 mg/10 mg tablete: ovalne, blago bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedna strana tablete je smeđkasto-žute boje, mramorirana. Druga strana tablete je bele do skoro bele boje sa utisnutom oznakom K1.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Teldipin je indikovao kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primenom telmisartana i amlodipina, datih u istim dozama kao u ovoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Teldipin je jedna tableta dnevno.

Fiksna kombinacija nije pogodna za početnu terapiju.

Pre prelaska na lek Teldipin, krvni pritisak pacijenata mora biti kontrolisan stabilnim dozama monokomponentata, davanim u isto vreme. Doza leka Teldipin mora biti zasnovana na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Maksimalna dnevna doza je 10 mg amlodipina i 80 mg telmisartana.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, međutim, povećavanje doze mora da se vrši oprezno (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Postoji samo ograničeno iskustvo sa pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i pacijentima na hemodijalizi. Savetuje se oprez, zato što se amlodipin i telmisartan ne mogu ukloniti putem dijalize.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Primena leka Teldipin je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, zbog toga lek Teldipin treba oprezno primenjivati. Doza telmisartana kod ovih pacijenata ne sme da pređe 40 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost kombinacije telmisartan/amlodipin kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Lek Teldipin se može uzimati sa hranom ili bez nje. Preporučuje se uzimanje leka Teldipin sa tečnošću.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1)
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.4 i 4.6)
- Poremećaji bilijarne opstrukcije
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Teška hipotenzija
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija protoka iz leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena)
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda
- Istovremena primena leka Teldipin sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili smanjenu funkciju bubrega (GFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trudnoća

Terapiju antagonistima receptora angiotenzina II ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Teldipin se ne sme davati pacijentima saolestazom, poremećajima bilijarne opstrukcije ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3), pošto se telmisartan uglavnom eliminiše putem žuči. Kod ovih pacijenata se može očekivati smanjen hepatički klirens telmisartana.

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK povećane kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre – nisu utvrđene preporuke za doziranje.

Lek Teldipin se, zbog toga, sme samo uz mere opreza koristiti kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji leče lekovima koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega

Kada se kombinacija telmisartan/amlodipin koristi kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodično praćenje vrednosti kalijuma i kreatinina u serumu. Ne postoje iskustva u pogledu primene kombinacije telmisartan/amlodipin kod pacijenata sa nedavno transplantiranim bubregom. Amlodipin i telmisartan se ne mogu ukloniti putem dijalize.

Intravaskularna hipovolemija

Može doći do simptomatske hipotenzije, naročito posle prve doze, kod pacijenata kod kojih je došlo do pada volumena i/ili natrijuma usled snažne terapije diureticima, režimom ishrane sa ograničenim unosom soli, dijarejom ili povraćanjem. Ovakva stanja treba korigovati pre primene kombinacije telmisartan/amlodipin. Pad volumena i/ili natrijuma treba korigovati pre primene kombinacije telmisartan/amlodipin.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada sistema RAAS nastala zbog kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ako se smatra da je terapija sa dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se sme sprovoditi isključivo pod lekarskim nadzorom i uz često pomno praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Druga stanja sa stimulacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Kod pacijenata kod kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega pre svega zavise od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom insuficijencijom srca ili osnovnim oboljenjem bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) lečenje drugim lekovima koji utiču na ovaj sistem kao što je

telmisartan, bilo je povezano sa akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili, retko, akutnom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.8).

Primarni aldosteronizam

Generalno, pacijenti sa primarnim aldosteronizmom ne reaguju dobro na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zbog toga se kod njih ne preporučuje upotreba telmisartana.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa drugim vazodilatatorima, posebna pažnja se mora obratiti kod pacijenata koji pate od stenoze arterije ili mitralnog zaliska, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Srčana insuficijencija

Pacijenti koji boluju od insuficijencije srca moraju se oprezno lečiti. U dugotrajnim placebo-kontrolisanim studijama na pacijentima sa teškom srčanom insuficijencijom (III i IV stepen prema NYHA klasifikaciji) zabeležena incidenca pulmonalnog edema bila je veća u grupi lečenoj amlodipinom nego u grupi koja je dobijala placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, zato što oni mogu da povećaju rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Pacijenti sa dijabetesom koji primaju insulin ili antidijabetike

Kod ovih pacijenata može da se javi hipoglikemija kada primaju terapiju telmisartanom. Zbog toga se kod ove grupe pacijenata mora razmotriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi. Možda će, kada je indikovano, biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili antidijabetika.

Hiperkalemija

Upotreba lekova koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron može da prouzrokuje hiperkalemiju.

Kod starijih osoba, kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, pacijenata sa dijabetesom, pacijenata koji su istovremeno na terapiji drugim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma i/ili kod pacijenata kod kojih se javljaju prateći događaji, hiperkalemija može biti fatalna.

Pre odluke o istovremenoj upotrebi lekova koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, treba proceniti odnos između rizika i koristi.

Smatra se da su osnovni faktori rizika za hiperkalemiju sledeći:

- Dijabetes melitus, oštećenje funkcije bubrega, starost (> 70 godina).
- Kombinacija sa nekim od lekova koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron i/ili sa preparatima za nadoknadu kalijuma. Preparati ili terapijske klase lekova koji mogu da izazovu hiperkalemiju su zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL, uključujući selektivne inhibitore COX-2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Pojava pratećih događaja, naročito dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivna oboljenja), liza ćelija (npr. akutna ishemija ekstremiteta, rabdomioliza, produžena trauma).

Preporučuje se pažljivo praćenje kod pacijenata sa rizikom (videti odeljak 4.5).

Etničke razlike

Kako je i primećeno kod inhibitora enzima angiotenzinske konvertaze, telmisartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II su manje efikasni u smanjenju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacije nego

kod drugih populacija, verovatno zato što kod pacijenata crne rase sa hipertenzijom preovladava stanje malih vrednosti renina.

Ostalo

Kao i sa bilo kojim drugim antihipertenzivnim lekom, preterano smanjenje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemičnom kardijopatijom ili ishemičnim kardiovaskularnim oboljenjima može da dovede do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Bezbednost i efikasnost upotrebe amlodipina kod hipertenzivne krize nije potvrđena.

Kod starijih pacijenata treba oprezno povećavati dozu (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Teldipin sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Teldipin sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane sa telmisartanom

Digoksin

Kada je telmisartan primenjivan zajedno sa digoksinom, primećena su prosečna povećanja maksimalne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i njegove minimalne koncentracije na kraju doznog intervala (20%). Prilikom započinjanja, prilagođavanja i prekida terapije telmisartanom, neophodno je praćenje koncentracije digoksina da bi se koncentracija zadržala u terapijskom opsegu.

Kao i drugi lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, telmisartan može da izazove hiperkalemiju (videti odeljak 4.4). Ovaj rizik se povećava u slučaju kombinovane terapije sa drugim lekovima koji takođe mogu da izazovu hiperkalemiju (zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL, uključujući selektivne inhibitore COX-2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim).

Pojava hiperkalemije zavisi od povezanih faktora rizika. Rizik se povećava kod gore pomenutih kombinacija terapija. Ovaj rizik je naročito visok u kombinaciji sa diureticima koji štede kalijum i kada se kombinuje sa zamenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum. Kombinacija sa ACE inhibitorima ili lekovima NSAIL grupe, na primer, predstavlja manji rizik, pod uslovom da se strogo pridržava mera opreza pri upotrebi leka.

Istovremena primena se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalijum ili preparati za nadoknadu kalijuma

Antagonisti receptora angiotenzina II kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalijuma prouzrokovan diuretikom. Diuretici koji štede kalijum npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, preparati za nadoknadu kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu da dovedu do značajnog povećanja kalijuma u serumu. Ako je zbog dokumentovane hipokalemije indikovana istovremena upotreba, ove lekove treba koristiti s oprezom i uz često praćenje kalijuma u serumu.

Litijum

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene primene litijuma sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i antagonistima receptora

angiotenzina II, uključujući telmisartan. Ako se pokaže da je ova kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Istovremena primena koja zahteva oprez

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Lekovi NSAIL grupe (tj. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom režimu doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu da smanje antihipertenzivno dejstvo antagonista receptora angiotenzina II.

Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega), istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može da dovede do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, koja je obično reverzibilna. Zbog toga, ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje renalne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Ramipril

U jednoj studiji istovremena primena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja i do 2,5 puta vrednosti PIK_{0-24} i C_{max} za ramipril i ramiprilat. Klinički značaj ovih zapažanja nije poznat.

Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija vsokim dozama diuretika kao što je furosemid (diuretik Henleove petlje) i hidrohlorotiazid (tiazidni diuretik) može da dovede do pada volumena i rizika od hipotenzije kada se započinje terapija telmisartanom.

Šta treba uzeti u obzir prilikom istovremene primene

Drugi antihipertenzivni lekovi

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nastala usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Na osnovu farmakoloških svojstava može se očekivati da sledeći lekovi mogu pojačati hipotenzivne efekte svih antihipertenziva uključujući telmisartan: baklofen, amifostin. Osim toga, ortostatska hipotenzija se može pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

Kortikosteroidi (sistemska put)

Smanjenje antihipertenzivnog dejstva.

Interakcije povezane sa amlodipinom:

Dejstva drugih lekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori

Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što rezultira povećanim rizikom od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može da bude izraženiji kod starijih osoba. Zato može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori

Nema dostupnih podataka vezanih za dejstvo induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, kantariona – *Hypericum perforatum*) mogu da dovedu do manjih koncentracija amlodipina u plazmi. Amlodipin treba pažljivo koristiti zajedno sa induktorima CYP3A4.

Grejpfрут i sok od grejpfruta

Primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, zato što se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanja dejstva na smanjenje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja je zabeležena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps, koji su dovedeni u vezu sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, savetuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i u lečenju maligne hipertermije.

Dejstva amlodipina na druge lekove

Takrolimus

Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se primenjuje istovremeno sa amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti jasan. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata lečenih takrolimusom zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje njegove doze kada je potrebno.

Klaritromicin

Klaritromicin je inhibitor enzima CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji dobijaju klaritromicin sa amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje zajedno sa klaritromicinom.

Ciklosporin

Nisu rađene studije interakcije lekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca i drugih populacija, osim kod pacijenata sa izvršenom transplantacijom bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalne koncentracije (prosečno 0% - 40%) ciklosporina na kraju doznog intervala. Treba razmotriti praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenta sa transplantiranim bubregom koji dobijaju amlodipin i, prema potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja od 77% izloženosti simvastatinu u poređenju sa davanjem simvastatina samostalno. Potrebno je ograničiti dozu simvastatina kod pacijenta koji dobijaju amlodipin na 20 mg dnevno.

U kliničkim studijama interakcije amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se upotreba leka Teldipin tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).

Primena leka Teldipin je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće zbog telmisartana kao aktivne supstance u leku (videti odeljke 4.3 i 4.3).

Telmisartan

Nema dovoljno odgovarajućih podataka o upotrebi telmisartana kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa antagonistima receptora angiotenzina II, može postojati sličan rizik sa ovom grupom lekova. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću, moraju se preorjentisati na alterantivnu antihipertenzivnu terapiju, koja ima utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji antagonistima receptora angiotenzina II u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog trimestra trudnoće i nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i okoštavanja lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Bezbednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama primećena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi telmisartana i/ili amlodipina tokom dojenja, primena leka Teldipin se ne preporučuje u ovom periodu i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja efikasniji, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prevremeno rođenih beba.

Fertilitet

Telmisartan

U pretkliničkim ispitivanjima nisu zabeležena dejstva telmisartana na plodnost kod muškaraca i žena.

Amlodipin

Zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida kod nekih pacijenata koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka kada je u pitanju potencijalno dejstvo amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa pacovima zabeležena su neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Teldipin može imati mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Kada se upravlja vozilima ili rukuje mašinama, mora se uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili pospanost kod pacijenata na antihipertenzivnoj terapiji. Ako se kod pacijenata koji uzimaju amlodipin jave vrtoglavica, glavobolja, zamor ili mučnina, sposobnost reagovanja može biti umanjena. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Telmisartan

Ozbiljne neželjene reakcije na lek obuhvataju anafilaktičke reakcije i angioedem, koje mogu retko da se jave ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), kao i akutnu bubrežnu insuficijenciju.

Ukupna incidenca neželjenih reakcija zabeležena sa telmisartanom (41,4 %) obično je bila slična kao sa placebo (43,9 %) u kontrolisanim studijama kod pacijenata lečenih zbog hipertenzije. Incidenca neželjenih reakcija nije bila dozno-zavisna i nisu se pokazale korelacije sa polom, starošću ili rasom pacijenata. Bezbednosni profil telmisartana kod pacijenata lečenih zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta bio je u skladu sa onim koji je dobijen kod hipertenzivnih pacijenata.

Neželjene reakcije na lek koje su navedene u daljem tekstu, sakupljene su iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod pacijenata lečenih od hipertenzije i iz izveštaja iz postmarketinškog perioda. Spisak uzima u obzir i ozbiljne neželjene reakcije i neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključila 21.642 pacijenta lečena telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i do šest godina.

Amlodipin

Najčešće zabeležene neželjene reakcije tokom terapije su pospanost, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila, bol u abdomenu, mučnina, otok zglobova, edem i malaksalost.

Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti pomoću sledeće konvencije: veoma često (1/10); često (1/100 do <1/10); povremeno (1/1 000 do 1/100); retko (1/10 000 do 1/1 000); veoma retko (1/10 000).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

MedDRA Klasifikacija po sistemima organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		amlodipin	telmisartan
Infekcije i infestacije	infekcije urinarnog trakta koje uključuju cistitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta koje uključuju faringitis i sinuzitis	-	povremeno
	sepsa uključujući i fatalni ishod ¹	-	retko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija	-	povremeno
	eozinofilija	-	retko
	trombocitopenija	veoma retko	retko
	leukopenija	veoma retko	-
Poremećaji imunskog sistema	anafilaktične reakcije, preosetljivost	-	retko
	alergijske reakcije	veoma retko	-
Poremećaji metabolizma i ishrane	hiperkalemija	-	povremeno
	hipoglikemija (kod dijabetičara)		retko
	hiperglikemija	veoma retko	-
Psihijatrijski poremećaji	depresija, nesanicna	povremeno	povremeno
	promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	povremeno	

	anksioznost	-	retko
	konfuzija	retko	-
Poremećaji nervnog sistema	pospanost	često	retko
	vrtočlavlava, glavobolja (naročito na početku terapije)	često	-
	tremor, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	povremeno	-
	sinkopa	povremeno	povremeno
	hipertonija, periferna neuropatija	veoma retko	-
	ekstrapiramidalni poremećaj	nepoznato	
Poremećaji oka	poremećaj vida, (uključujući diplopiju)	često	retko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	povremeno	-
	vertigo	-	povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacije	često	-
	bradikardija	povremeno	povremeno
	tahikardija	-	retko
	aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	povremeno	-
	infarkt miokarda	veoma retko	-
Vaskularni poremećaji	naleti crvenila	često	
	hipotenzija	povremeno	povremeno ²
	ortostatska hipotenzija	-	povremeno
	vaskulitis	veoma retko	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	često	povremeno
	rinitis	povremeno	-
	kašalj	povremeno	povremeno
	intersticijska bolest pluća		veoma retko ⁴
Gastrointestinalni poremećaji	promene vezane za stolicu (uključujući dijareju i opstipaciju), mučnina	često	-
	bol u abdomenu, dispepsija	često	povremeno
	dijareja, nadimanje	-	povremeno
	povraćanje	povremeno	povremeno
	suva usta	povremeno	retko
	nelagodnost u želucu, disgeuzija	-	retko
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni	veoma retko	-
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis	veoma retko	
	poremećaj oštećenja funkcije jetre/poremećaj jetre	-	retko ³
	žutica	veoma retko	-
	povećanje koncentracije enzima jetre	veoma retko*	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	povremeno	retko
	alopecija, purpura, promena boje kože, egzantem	povremeno	-
	pruritus, osip	povremeno	povremeno
	hiperhidroza	povremeno	povremeno
	eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Jonson-ov</i> sindrom, Quinckeho edem, fotosenzitivnost	veoma retko	-
	ekcem, eritem, urtikarija, erupcije, toksične erupcije na koži	-	retko
	angioedem	veoma retko	retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	otok zglobova, mišićni spazmi	često	-
	mijalgija	povremeno	povremeno
	bol u leđima	povremeno	povremeno
	artralgija	povremeno	retko
	mišićni spazmi	-	povremeno
	bol u ekstremitetima, bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	-	retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	oštećenje bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju	-	povremeno
	poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, povećana učestalost mokrenja	povremeno	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	impotencija, ginekomastija	povremeno	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	edem	veoma često	-
	zamor	često	-
	astenija	često	povremeno
	bol u grudima	povremeno	povremeno
	malaksalost, bol	povremeno	-
	oboljenja slična gripu	-	retko
Laboratorijska ispitivanja	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	povremeno	-
	povećan kreatinin u krvi	-	povremeno
	smanjen hemoglobin, povećana mokraćna kiselina u krvi, povećani enzimi jetre, povećana kreatin fosfokinaza u krvi	-	retko

1, 2, 3, 4: dalje opise pogledajte pod naslovom „Opis pojedinih neželjenih reakcija“

* uglavnom u skladu sa holestazom

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Sepsa

U istraživanju PROFESS, primećena je veća incidenca sepse sa telmisartanom u poređenju sa placebom. Ovakav rezultat može biti slučajni nalaz ili može biti povezan sa mehanizmom koji trenutno nije poznat (videti i odeljak 5.1).

Hipotenzija

Ova neželjena reakcija je zabeležena kao česta kod pacijenata čiji je krvni pritisak pod kontrolom, a koji se leče telmisartanom, zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta u sklopu standardne nege.

Poremećaj funkcije jetre/poremećaj jetre

U većini slučajeva neuobičajena funkcija jetre i poremećaji funkcije jetre iz postmarketinškog iskustava javili su se kod pacijenata japanske populacije. Veća je verovatnoća da će se ova neželjena dejstva javiti kod pacijenata japanske populacije.

Intersticijalna bolest pluća

Zabeleženi su slučajevi intersticijalne bolesti pluća u postmarketinškom periodu, vremenski povezani sa primenom telmisartana. Međutim, nije utvrđena uzročno-posledična veza.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dostupni su samo ograničeni podaci kada je u pitanju predoziranje kod ljudi.

Simptomi

Najistaknutije manifestacije predoziranja telmisartanom bile su hipotenzija i tahikardija. Takođe su zabeleženi i bradikardija, vrtoglavica, povećane vrednosti kreatinina u serumu i akutna bubrežna insuficijencija.

Dostupni podaci ukazuju na to da veliko predoziranje može da odvede do prekomerne periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabeležena je i izražena i, verovatno, produžena sistemska hipotenzija do šoka, uključujući i šok sa fatalnim ishodom.

Terapija

Pacijenta treba pažljivo pratiti, a terapija mora da bude simptomatska i suportivna. Terapija će zavistiti od vremena proteklog nakon unosa i težine simptoma. Predložene mere uključuju izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni uglj može biti koristan u terapiji predoziranja i za telmisartan i za amlodipin. Treba često pratiti vrednosti elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i treba hitno davati nadoknade soli i volumena.

Vazokonstriktor može da pomogne u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Intravenski kalcijum-glukonat može da bude koristan u preokretanju

dejstva na blokiranje kalcijumskih kanala. Pošto se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine, nije verovatno da će biti koristi od dijalize. Takođe, telmisartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin, antagonisti receptora angiotenzina II i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09DB04

Telmisartan

Mehanizam dejstva

Telmisartan je oralno aktivni i specifični antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁). Telmisartan potiskuje angiotenzin II sa veoma velikim afinitetom na mestu vezivanja za podtip receptora AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Telmisartan ne ispoljava nikakvu delimičnu agonističku aktivnost na AT₁ receptorima. Telmisartan se selektivno vezuje za AT₁ receptore. Ovo vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni dejstvo njihove moguće povećane stimulacije angiotenzinom II, čije se vrednosti povećavaju unosom telmisartana. Vrednosti aldosterona u plazmi se smanjuju unosom telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u humanoj plazmi niti blokira jonske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim angiotenzinske konvertaze (kininaza II), enzim koji razgrađuje bradikinin. Zbog toga se ne očekuje pojačavanje neželjenih dejstava koja nastaju posredstvom bradikinina.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana skoro u potpunosti inhibira povećanje krvnog pritiska izazvano angiotenzinom II. Inhibitorno dejstvo se održava tokom 24 sata, a može se izmeriti i nakon 48 sati.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lečenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivno dejstvo postepeno postaje vidljivo u roku od 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog pritiska se obično dostiže 4 do 8 nedelja nakon početka terapije i održava se tokom dugotrajne terapije.

Antihipertenzivno dejstvo traje konstantno tokom 24 sata nakon doziranja i uključuje i poslednja 4 sata pre sledeće doze, kako je dokazano ambulantnim merenjem krvnog pritiska. Ovo je potvrđeno odnosom minimalne i maksimalne vrednosti krvnog pritiska koji je bio konzistentno iznad 80%, kako je primećeno nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama. Postoji očigledan trend odnosa doze i vremena vraćanja početnog sistolnog krvnog pritiska (SKP). U tom pogledu, podaci koji se odnose na dijastolni krvni pritisak (DKP) nisu dosledni.

Kod pacijenata sa hipertenzijom telmisartan smanjuje i sistolni i dijastolni krvni pritisak bez uticaja na stopu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog dejstva ovog leka na njegovu hipotenzivnu aktivnost tek treba da se definiše. Antihipertenzivno dejstvo telmisartana slično je kao dejstvo lekova koji predstavljaju druge klase antihipertenziva (što je pokazano u kliničkim ispitivanjima koja su poredila telmisartan sa amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidrohlorotiazidom i lisinoprilom).

Nakon naglog prekida terapije telmisartanom, krvni pritisak se postepeno vraća na vrednosti pre terapije tokom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidenca suvog kašlja bila je značajno manja kod pacijenata lečenih telmisartanom u odnosu na onu koja se

javila sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima u kliničkim ispitivanjima koja su direktno poredila ove dve antihipertenzivne terapije.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) studija je upoređivala efekte telmisartana, ramiprila i kombinaciju ova dva leka na ishode kardiovaskularnih događaja kod 25620 pacijenata starosti 55 godina ili starije, sa istorijom koronarnih arterijskih bolesti, šloga, TIA, periferne arterijske bolesti ili dijabetes melitusom tip II, praćenih sa dokazom oštećenja perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija leve ventrikule, makro- ili mikroalbuminurija), što je populacija pod rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Pacijenti su randomizovani u jednu od tri terapijske grupe: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), ili kombinacija 80 mg telmisartana i 10 mg amprila (n=8502), i prosečno vreme praćenja iznosilo je 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao efekte slične ramiprilu u smanjenju primarnih kombinovanih ciljeva kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog šloga, ili hospitalizacije zbog kongestivne insuficijencije srca. Incidenca primarnih ishoda bila je slična u telmisartan (16,7%) i ramipril (16,5%) grupi. Pokazatelj opasnosti za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10, p (ne-inferiornost)=0,0019 u 1,13. margini). Sveobuhvatni odnos mortaliteta bio je 11,6% kod pacijenata tretiranih telmisartanom, i 11,8% ramiprilom tretiranih pacijenata.

Pokazano je da je telmisartan efikasan slično kao i ramipril u određenim sekundarnim ishodima kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog šloga [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiorno) = 0,0004], primarni ishod referentne HOPE studije (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), koja je ispitivala efekte ramiprila naspram placeba.

U studiji TRANSCEND randomizovani pacijenti sa netolerancijom na inhibitore ACE sa inače sličnim kriterijumima za uključivanje kao u ONTARGET studiji sa 80 mg telmisartana (n = 2954) ili placebo (n = 2972), gde su oba leka davana uz stalnu terapiju. Srednje vreme praćenja bilo je 4 godine i 8 meseci. Statistički značajna razlika u incidenci primarnih složenih ishoda (kardiovaskularna smrt, ne-fatalan infarkt miokarda, ne-fatalni šlog, ili hospitalizacija zbog kongestivne srčane insuficijencije) nije pokazana [15,7 % u telmisartan grupi i 17,0 % u placebo grupi sa pokazateljima opasnosti od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Nema dokaza o koristi telmisartana u poređenju sa ranije definisanim sekundarnim kombinovanim ishodima kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, i nefatalnog šloga [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza o koristi za kardiovaskularni mortalitet (proporcija rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su ređe zabeleženi kod pacijenata lečenih telmisartanom nego kod pacijenata lečenih ramiprilom, pri čemu je hipertenzija zabeležena češće kod terapije telmisartanom.

Kombinacija telmisartana i ramiprila nije imala dodatnu korist u odnosu na monoterapiju ramiprilom ili telmisartanom. Kardiovaskularni mortalitet i mortalitet svih uzroka bili su brojčano veći tokom kombinovane primene. Osim toga, primećena je značajno veća incidenca hiperkalemije, bubrežne isuficijencije, hipotenzije i sinkope u grupi koja je dobijala kombinovanu terapiju. Stoga se kombinovana primena telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U studiji “Režim prevencije za efikasno izbegavanje drugog moždanog udara” (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes – PROFESS*) na pacijentima starijim od 50 godina i starijim, koji su nedavno imali moždani udar, zabeležena je povećana incidenca sepse sa telmisartanom u poređenju sa placebo, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00–2,06)]. Incidenca slučajeva fatalne sepse bila je veća kod pacijenata koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14–3,76)]. Primećena povećana stopa pojave sepse povezana sa upotrebom telmisartana može biti ili slučajni nalaz ili može biti vezana za mehanizam koji je trenutno nepoznat.

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su istovremenu primenu ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.

ONTARGET je ispitivanje koje je sprovedeno kod pacijenata koji su imali kardiovaskularna ili cerebrovaskularna oboljenja u anamnezi ili dijabetes tip 2 uz dokazano oštećenje ciljnih ograna.

VA NEPHRON-D je ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. S obzirom na njihova slična farmakokinetička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se stoga ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata koji boluju od dijabetesne nefropatije.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je ispitivanje koje je dizajnirano za procenu koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije nego što je planirano zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se numerički češće javljali u grupi koja je dobijala aliskiren nego u placebo grupi. Neželjena dejstva kao i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bila su učestalije zabeležena u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je dobijala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor priliva jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (spori blokatori kanala ili antagonisti kalcijumovih jona) i inhibira transmembranski ulazak jona kalcijuma u srčani i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina nastaje usled direktnog opuštanja vaskularnih glatkih mišića. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sledeća dva dejstva:

1. Amlodipin širi periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor (afterload) protiv koga radi srce. Pošto brzina rada srca ostaje stabilna, ovo praznjenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda kao i zahteve za kiseonikom.
2. Mehanizam delovanja amlodipina verovatno uključuje i širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola i u normalnim i u ishemijskim regijama. Ovo širenje povećava snabdevanje miokarda kiseonikom kod pacijenata sa koronarnim arterijskim spazmom (Princmetalova ili varijanta angine pectoris).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno smanjenje krvnog pritiska (i u stojećem i u ležećem položaju) tokom čitavog intervala od 24 sata. Zbog sporog otpočinjanja dejstva, akutna hipotenzija nije karakteristična za primenu amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom, primena amlodipina jednom dnevno povećala je ukupno vreme vežbanja, vreme do napada angine i vreme depresije ST segmenta od 1 mm i smanjila i učestalost napada angine i primenu tableta gliceril-trinitrata.

Amlodipin nije bio povezan ni sa kakvim metaboličkim neželjenim dejstvima niti promenama vrednosti lipida u plazmi i može se koristiti kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Primena kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD)

Efikasnost amlodipina u prevenciji kliničkih efekata kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) evaluirana je u nezavisnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji na 1997 pacijenata; poređenje amlodipina i enalapрила u prevenciji pojave tromboze (CAMELOT studija). 663 pacijenta je lečeno sa 5-10 mg amlodipina, 673 pacijenta sa 10-20 mg enalapрила, i 655

pacijenta je dobijalo placebo, kao dodatak redovnoj terapiji statinima, beta-blokatorima, diureticima i aspirinom, tokom 2 godine. Ključni rezultati (pokazatelji efikasnosti) prikazani su u tabeli 1. Rezultati ukazuju da je lečenje amlodipinom povezano sa manjim rizikom od hospitalizacija usled angine i revaskularizacionih procedura kod pacijenata sa CAD.

Tabela 1. Incidenca klinički značajnih ishoda CAMELOT studije					
Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja, No. (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Stopa rizika (95% CI)	P vrednost
Primarni ciljevi					
Neželjeni KVS događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Individualni faktori					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija usled angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija usled CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Srčani zastoje sa oživljavanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

Skraćenice: CHF-kongestivna srčana insuficijencija, CI-interval poverenja, MI-infarkt miokarda, TIA-tranzitorni ishemijski moždani udar.

Primena kod bolesnika sa insuficijencijom srca

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na rezultatima testa opterećenja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (NYHA II-IV) pokazale su da amlodipin ne dovodi do kliničkog pogoršanja kada je određivana podnošljivost fizičke aktivnosti, ejectiona frakcija leve komore i klinička simptomatologija.

Placebo kontrolisana studija (PRAISE) koja je obuhvatila pacijente sa insuficijencijom srca (NYHA III-IV) na terapiji digoksinom, diureticima i ACE inhibitorima, pokazala je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od mortaliteta ili kombinovanog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) sa amlodipinom kod pacijenata sa insuficijencijom srca bez kliničkih simptoma ili objektivnih pokazatelja ishemijske bolesti, a koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, digitalisom i diureticima, amlodipin nije imao efekta na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U ovoj populaciji amlodipin je bio povezan sa učestalijom prijavom plućnog edema.

Studija prevencije srčanog napada (ALLHAT)

Randomizovana dvostruko-slepa studija morbiditeta-mortaliteta pod nazivom ALLHAT (Antihipertenzivno dejstvo i efekat na snižavanje nivoa lipida na prevenciju pojave srčanih napada) je sprovedena kako bi se uporedili efekti 2.5-10 mg/dan amlodipine (blokator kalcijumovih kanala) ili 10-40 mg/dan lizinopрила (ACE inhibitor) kao terapije prvog izbora u odnosu na efekat tiazidnih diuretika, hlortalidona u dozi od 12,5-25 mg/dan u lečenju blage do umerene hipertenzije.

Ukupno 33,357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godina ili stariji, bili su randomizovani i praćeni u proseku oko 4,9 godina. Pacijenti su imali bar jedan dodatni CHD factor rizika, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili šlog (>6 meseci pre otpočinjanja studije) ili dokumentovan još neki aterosklerotski CVD (sveukupno 51,5%), dijabetes mellitus tip 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu EKG-om ili ehokardiografijom (20,9%), pušenje (21,9%).

Primarni ciljevi studije su bili kombinacija fatalne CHD ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo statistički značajne razlike između amlodipina i hlortalidona, kada su u pitanju primarni ciljevi studije: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ciljevima studije, incidence srčane insuficijencije bila je značajno viša u grupi pacijenata koja je primala amlodipin nego kod pacijenata koji su primali hlortalidon (10,2% naspram 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ipak, nije bilo statistički značajne razlike između amlodipine i hlortalidona kada je u pitanju sveukupna smrtnost. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

5.2. Farmakokinetički podaci

Telmisartan

Resorpcija

Resorpcija telmisartana je brza, iako resorbovana količina varira. Prosečna apsolutna bioraspodivnost za telmisartan je oko 50%. Kada se telmisartan uzima sa hranom, smanjenje površine koja pokazuje zavisnost koncentracije u plazmi i proteklog vremena ($PIK_{0-\infty}$) za telmisartan varira za približno 6% (doza od 40 mg) do približno 19% (doza od 160 mg). U roku od 3 sata nakon primene, koncentracije u plazmi su slične bez obzira na to da li je telmisartan uzet bez hrane ili sa njom.

Linearnost/nelinearnost

Ne očekuje se da malo smanjenje vrednosti PIK-a može da izazove smanjenje terapijske efikasnosti. Ne postoji linearni odnos između doza i koncentracija u plazmi. Vrednosti C_{max} i, u manjoj meri, PIK nesrazmerno se povećavaju sa dozama preko 40 mg.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (>99,5%), uglavnom za albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosečan vidljiv volumen distribucije u stabilnom stanju (V_{dss}) je približno 500 L.

Biotransformacija

Telmisartan se metaboliše konjugacijom osnovnog jedinjenja u glukuronid. Nije zabeležena farmakološka aktivnost konjugata.

Eliminacija

Telmisartan karakteriše bieksponencijalno opadanje farmakokinetike sa terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i, u manjoj meri, površina koja pokazuje zavisnost koncentracije u plazmi i proteklog vremena (PIK), nesrazmerno se povećavaju sa dozom. Nema dokaza o klinički značajnoj akumulaciji telmisartana kada se uzima u preporučenim dozama. Koncentracije u plazmi su veće kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog uticaja na efikasnost.

Nakon oralne (i intravenske) primene telmisartan se skoro isključivo izlučuje fecesom, uglavnom u obliku neizmenjenog jedinjenja. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1 % doze. Ukupni klirens u plazmi (Cl_{tot}) je visok (približno 1 000 mL/min) u poređenju sa protokom krvi u jetri (oko 1.500 mL/min).

Posebne populacije

Pol

Primećene su razlike u koncentraciji u plazmi, sa vrednostima C_{max} i PIK približno 3 i 2 puta većim, tim redosledom, kod žena u odnosu na muškarce.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana nije se razlikovala između starijih pacijenata i onih mlađih od 65 godina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primećeno je udvostručavanje koncentracije u plazmi. Međutim, primećene su manje koncentracije u plazmi kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji idu na dijalizu. Telmisartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvreme eliminacije nije promenjeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Farmakokinetička ispitivanja sa pacijentima koji imaju oštećenje funkcije jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti i do skoro 100%. Poluvreme eliminacije nije promenjeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Amlodipin

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme:

Nakon oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost procenjena je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se približno 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije u plazmi je oko 35-50 sati i usklađeno je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite, pri čemu se 10% osnovnog jedinjenja i 60% metabolita izlučuje urinom.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Veoma su ograničeno dostupni klinički podaci vezano za primenu amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji dovodi do dužeg poluvremena eliminacije i povećanja PIK za približno 40-60%.

Pacijenti starije populacije

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina može da bude smanjen i dovodi do povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom bila su očekivana u starosnoj grupi pacijenata koja je ispitivana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Telmisartan

U pretkliničkim studijama bezbednosti, doze koje su proizvele izloženost sličnu kliničkom terapijskom opsegu, prouzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin, hematokriti), promene u hemodinamici bubrega (povećane vrednosti azota iz uree i kreatinina u krvi), kao i povećanje vremena kalijuma u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa je primećeno proširenje renalnih tubula i atrofija. Kod pacova i pasa zabeležene su i povrede sluzokože želuca (erozija, ulkusi ili zapaljenje). Ova neželjena dejstva, farmakološkog porekla, poznata iz pretkliničkih studija i sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i sa antagonistima receptora angiotenzina II, bila su sprečena oralnom nadoknadom soli.

Kod obe vrste je primećena povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih ćelija bubrega. Ove promene, koje su takođe dejstvo skupa svih inhibitora konvertujućeg enzima i drugih antagonista receptora angiotenzina II, verovatno nemaju klinički značaj.

Nisu primećeni jasni dokazi o teratogenom dejstvu, međutim, studije na životinjama pokazale su potencijalno štetan efekat primenom toksičnih doze telmisartana na postnatalni razvoj potomaka kao što je manja telesna masa i odloženo otvaranje očiju.

Nema dokaza o mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* ispitivanjima i nema dokaza o kancerogenosti kod pacova i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. U studijama reproduktivne toksičnosti kod pacova, pri velikim dozama, primećen je odloženi porođaj, otežani porođaj i umanjeno preživljavanje fetusa i mladunaca. Nije bilo dejstva na plodnost pacova koji su dobijali oralno amlodipin-maleat (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama i do 10 mg amlodipina/kg/dan (oko 10 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg na osnovu mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Meglumin
Natrijum-hidroksid (E524)
Povidon K30
Laktoza, monohidrat
Sorbitol (E420)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Magnezijum-stearat (E572)
Natrijum-stearilfumarat
Manitol (E421)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Stearinska kiselina

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Teldipin, tablete, 28 x (40 mg/5 mg),
Teldipin, tablete, 30 x (40 mg/5 mg),
Teldipin, tablete, 28 x (40 mg/10 mg),
Teldipin, tablete, 30 x (40 mg/10 mg),
Teldipin, tablete, 28 x (80 mg/10 mg),
Teldipin, tablete, 30 x (80 mg/10 mg),

Rok upotrebe: 2 godine

Teldipin, tablete, 28 x (80 mg/5 mg),
Teldipin, tablete, 30 x (80 mg/5 mg),

Rok upotrebe: 18 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 7 ili 10 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 4 blistera (ukupno 28 tableta) sa po 7 tableta, ili 3 blistera (ukupno 30 tableta) sa po 10 tableta i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD,
Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Teldipin, tablete, 28 x (40 mg/5 mg)	515-01-04633-16-001
Teldipin, tablete, 30 x (40 mg/5 mg)	515-01-04634-16-001
Teldipin, tablete, 28 x (40 mg/10 mg)	515-01-04635-16-001
Teldipin, tablete, 30 x (40 mg/10 mg)	515-01-04636-16-001
Teldipin, tablete, 28 x (80 mg/5 mg)	515-01-04637-16-001
Teldipin, tablete, 30 x (80 mg/5 mg)	515-01-04638-16-001
Teldipin, tablete, 28 x (80 mg/10 mg)	515-01-04639-16-001
Teldipin, tablete, 30 x (80 mg/10 mg)	515-01-04640-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2018.