

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150395
Разрешение №	B61M7M6-60979
Одобряване №	24-11-2022

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телфорт 80 mg/10 mg таблетки  
Telfort 80 mg/10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Телфорт 80 mg/10 mg таблетки: всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

#### Помощни вещества с известен ефект:

Телфорт 80 mg/10 mg: Всяка таблетка съдържа 320,4 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Телфорт 80 mg/10 mg: бели до жълтеникави, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с размери от 18,5 x 8,5 mm и гравирани надпис "80" "10" от едната страна на таблетката.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Телфорт е показан като заместваща терапия при възрастни пациенти с есенциална хипертония, на които кръвното налягане е адекватно контролирано с комбинацията телмисартан и амлодипин, прилагани едновременно в същото дозово ниво.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Пациентите, приемащи амлодипин и телмисартан като отделни таблетки, могат да приемат таблетки Телфорт, съдържащи същите дози на отделните компоненти. Пациентите трябва да използват концентрацията, съответстваща на предишното им лечение.

Препоръчаната доза е една таблетка Телфорт дневно.

Максималната дневна доза Телфорт е 80 mg/10 mg един път дневно.

Максималната дневна доза от телмисартан е 80 mg и максималната дневна доза от амлодипин е 10 mg.

##### Специални популации

##### Старческа възраст

Не се налага при пациенти в напреднала възраст корекция на дозата. Повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2). Малко е информацията за приложението му при много възрастни пациенти.



#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна в дозировката при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Съществуващият опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или на хемодиализа е ограничен.

Препоръчва се повишено внимание, когато се използва Телфорт при такива пациенти, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират (вж. също точка 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Препоръчителна дозировка не е установена при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4 Телфорт е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане Телфорт трябва да се прилага с повишено внимание.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Телфорт при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Телфорт може да се приема със или без храна. Препоръчва се Телфорт да бъде приеман с течност.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Жлъчни обструктивни нарушения.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

Едновременната употреба на Телфорт с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Телмисартан

#### *Бременност*

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРА. Ако е диагностицирана бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### *Чернодробно увреждане*

Не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс. Телмисартан трябва да се прилага внимателно при пациенти с леки до умерени нарушения в чернодробната функция.



#### *Реноваскуларна хипертония*

Когато пациенти със стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

#### *Бъбречно увреждане и бъбречен трансплантация*

Когато се използва телмисартан при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично следене на калния и серумното ниво на креатинина. Няма достатъчно данни по отношение на приложението на телмисартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Телмисартанът не се диализира.

#### *Вътресъдова хиповolemия*

Симптоматична хипотония, особено след първата доза телмисартан може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на телмисартан. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди приложение на телмисартан.

#### *Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия, и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вижте точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се осъществява 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.

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са докладвани при предразположени пациенти, особено, ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система. Затова двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (например чрез прилагане на телмисартан с другите блокери на ренин-ангиотензин-алдостерон системата) не се препоръчва. Внимателно проследяване на бъбречната функция е препоръчително, ако се счита за необходимо едновременно приложение.

#### *Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон*

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон системата (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система като телмисартан, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### *Първичен алдостеронизъм*

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### *Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия*

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациентите с аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.



*Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарства*

При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано.

*Хиперкалиемия*

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да доведе до хиперкалиемия.

Хиперкалиемията може да бъде с фатален изход при пациенти в напреднала възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно и с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или при пациенти с придружаващи състояния.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостерон системата, трябва да се прецени съотношението полза/ риск.

Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание, са:

- Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостерон системата и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични групи лекарства, които могат да предизвикат хиперкалиемия са: солени заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС, включително селективни COX -2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречна функция, внезапно влошаване на бъбречното състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (например остра исхемия на крайника, рабдомиолиза, обширна травма).

При рискови пациенти се препоръчва внимателно следене на серумния калий (вж. точка 4.5).

*Етнически различия*

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

*Други*

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Амлодипин

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

*Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата (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 могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### *Пациенти с нарушена чернодробна функция*

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

#### *Старческа възраст*

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Амлодипин може да се използва при тези пациенти в нормални дози. Промени в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не се диализира.

#### *Предупреждения за помощните вещества*

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с рядка наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат това лекарство.

Адитивният ефект от едновременното приложение на продукти съдържащи сорбитол (или фруктоза) и приемът на сорбитол (или фруктоза) с храната трябва да се вземе в предвид.

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение при едновременната им употреба.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Свързани с телмисартан

##### Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентрация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Както и другите лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостерон системата, телмисартан може да предизвика хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Този риск може да се увеличи в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които могат също да предизвикат хиперкалиемия: солени заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хеперин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус), и триметоприм.

Възникването на хиперкалиемия зависи от свързаните с това рискови фактори. Рискът се повишава при по-горе посочените лечебни комбинации. Рискът е особено висок при комбинация с калий-съхраняващи диуретици и когато се комбинира със солени заместители съдържащи калий. Например при комбинация с ACE инхибитори или НСПВС рискът е по-малък, при условие, че стриктно се спазват предпазните мерки при употреба.



*Едновременното приложение не се препоръчва*

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Ангиотензин II рецепторни антагонисти, като телмисартан намаляват загубата на калий. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или солевите заместители, съдържащи калий могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Ако едновременното приложение е показано поради установена хипокалиемия, то трябва да се извършва с повишено внимание и трябва често да се следи серумния калий.

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан, са наблюдавани обратимо повишение на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Ако тази комбинация е необходима, се препоръчва внимателно следене на серумните нива на лития.

*Едновременното приложение изисква повишено внимание*

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират цикло-оксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодически след това.

Рамиприл

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до повишаване на AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестваща терапия с високи дози диуретици като фуросемид (бримков диуретик) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да доведе до обемен дефицит и риск от възникване на хипотония при започване на лечение с телмисартан.

*Трябва са се вземе под внимание при едновременно приложение*

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Хипотензивният ефект на телмисартан може да се повиши при едновременното приложение с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-системата (РААС) чрез комбинирано използване на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването на един агент повлияващ РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно лекарствените продукти валофен, амифостин могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства.



включително телмисартан. Също така, ортостатична хипотония може да се влоши от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

#### Кортикостероиди (системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия свързани с амлодипин

*Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин*

##### СУР3А4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и може да се наложи корекция на дозата.

##### СУР3А4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 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 СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

##### Грейпфрут и сок от грейпфрут

Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

##### Дантролен (инфузия):

При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

*Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти*

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

##### Такролимус

Има опасност от повишаване на кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е подходящо.

##### Рапамацин (mTOR) инхибитори

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СУР3А. Амлодипин е слаб СУР3А инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи излагането на mTOR инхибитори.

##### Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация. При наблюдаваните пациенти концентрацията варира (средно от 0% до 40%)



на циклоспорин. Трябва да се провежда мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, на амлодипин, и дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена, когато е необходимо.

#### Симвастатин:

Едновременният прием на многократни дози на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Телфорт не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказан по време на втория, и третия триместър от бременността.

Телфорт е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността поради съдържанието на телмисартан.

### Телмисартан

Не се препоръчва употребата АПРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват 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 слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на АПРА, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРА. Ако е диагностицирана бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността при хора предизвиква фетотоксичност (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков изследване на бъбреците и черепа, ако настъпи експозиция на АПРА през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чийто майки са приемали АПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на





амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Няма данни относно употребата на Телфорт в периода на кърмене. Следователно, Телфорт не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

#### Фертилитет

##### *Телмисартан*

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

##### *Амлодипин*

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Телфорт умерено повлиява способността за шофиране и работа с машини. При пациенти приемащи Телфорт със замаяване, главоболие, умора или гадене може да се наруши способността им за реакция. Ето защо препоръчва се повишено внимание при шофиране и работа с машини. Ако при пациентите се проявяват тези нежелани реакции, те трябва да избягват потенциални рискови ситуации като шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции, съобщавани за всяка от отделните съставки (амлодипин или телмисартан) могат да бъдат потенциални нежелани реакции при Телфорт.

##### Нежелани лекарствени реакции свързани с телмисартан

##### *Обобщение на профила на безопасност*

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактични реакции и ангиоедем, които може да настъпят рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и остра бъбречна недостатъчност.

Честотата на нежелани лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан, обикновено е сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9%) при плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Случаите на проявени нежелани лекарствени 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, наблюдаван при пациенти с хипертония.

Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани за хипертония и от пост-маркетингови доклади. Също се имат предвид сериозните нежелани реакции, както и прекъсване на лечението, докладвани при продължителни клинични проучвания, включващи 21 642 пациента, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост за период до 6 години.

##### *Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат*

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от която наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.



Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации:	Нечести	Инфекция на уринарния тракт, включително цистит, инфекция на горния респираторен тракт, включително фарингит и синусит
	Редки	Сепсис, включително с фатален изход <sup>1</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Анемия
	Редки	Еозинофилия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция, свръхчувствителност.
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)
Психични нарушения	Нечести	Безсъние, депресия
	Редки	Безпокойство
Нарушения на нервната система	Нечести	Синкоп
	Редки	Сънливост
Нарушения на очите	Редки	Зрителни смущения, включително замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Брадикардия
	Редки	Тахикардия
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония <sup>2</sup> , ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, кашлица
	Много редки	Интерстициална белодробна болест <sup>4</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Абдоминална болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане
	Редки	Сухота в устата, стомашен дискомфорт, дисгеузия
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение <sup>3</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Пруритус, хиперхидроза, обрив
	Редки	Ангиоедем (също и с фатален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми мialгия,
	Редки	Артралгия, болка в крайник, болки в сухожилията (тендинитоподобни симптоми)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Нечести	Болка в гръдния кош, астения (слабост)
	Редки	Грипоподобно заболяване
Изследвания	Нечести	Повишен креатинин в кръвта



	Редки	Понижен хемоглобин, повишена пикочна киселина в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена креатин фосфокиназа в кръвта
--	-------	--

<sup>1, 2, 3, 4</sup>: за допълнително описание, моля, вижте подточка „Описание на избрани нежелани реакции“.

*Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

#### Сепсис

В проучването PROfESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е открито случайно или да е свързано с механизъм, който не е познат за момента (вж. също точка 5.1).

#### Хипотония

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

#### Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/ чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

#### Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

#### Нежелани лекарствени реакции свързани с амлодипин

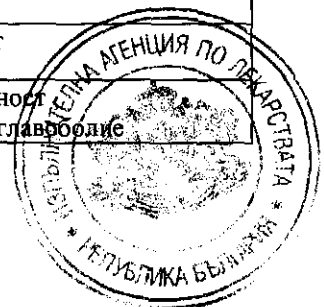
##### *Обобщение на профила на безопасност*

Най-често съобщаваните нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора.

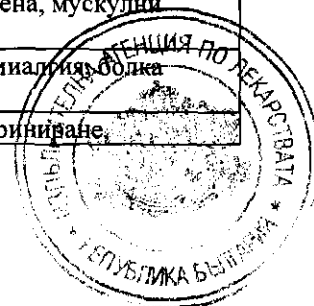
Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщавани по време на лечение с амлодипин:

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сомнолентност, замаяност, главоболие



		(особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, уртикария
	Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и	Нечести	Нарушено уриниране,



пикочните пътища		нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Гръдна болка, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

\* - най-често свързано с холестаза

#### 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.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Няма опит с предозиране на Телфорт.

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Некардиоогенен 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.

Най-ярките прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; Съобщени са също брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

##### Управление

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овластяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да допринесе при лечение на предозирането.

Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и бързо да се приложат солеви и обемни заместители.

При условие, че няма противопоказания, за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, може да се приложи вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

И двете амлодипин и телмисартан е малко вероятно да бъде отстранен чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: активни вещества, действащи на ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (ARBs) и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB04

Телфорт съчетава две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към клас калциеви антагонисти, а телмисартан към класа антагонисти на ангиотензин II. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите самостоятелно.

#### Телмисартан

##### *Механизъм на действие*

Телмисартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефекта на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

##### *Клинична ефикасност и безопасност*

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редуция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия.

След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания. Налице е очевидна тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяването на базалното систолно кръвно налягане (SBP). В това отношение данните за диастолно кръвно налягане (DBP) са непостоянни.

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане, без да повлиява честота на пулса. Наличието на диуретичен и натриуретичен ефект, който да допринесе за хипотензивната активност на лекарствения продукт, все още не е доказано. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продуктите представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).



При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

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 сърдечно-съдова 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 сърдечно-съдовите 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 сърдечно-съдови 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, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата 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 антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциевы йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин редуцира исхемията по два начина:

- 1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбрементаване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните зони. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариант стенокардия).



При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти с ангина, веднъж дневно приложението на амлодипин увеличава общото време на тренировка до появата на стенокардия и времето до депресия на 1 mm ST и намалява честотата на атака на стенокардия и консумацията на таблетка глицерил тринитрат. Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Телмисартан

#### *Абсорбция*

Абсорбцията на телмисартан е бърза, независимо, че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност на телмисартан е около 50%. Когато телмисартан се приема с храна, редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) на телмисартан варира от около 6% (40 mg доза) до около 19% (160 mg доза). Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни при приемане на телмисартан на гладно или с храна.

#### *Разпределение*

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5%), главно с албумин и алфа-1 кисел глюкпротеин. Средният привиден обем на разпределение при достигане на стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е около 500 l.

#### *Биотрансформация*

Телмисартан се метаболизира чрез свързване на основното вещество с глюкуронид. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгатите.

#### *Елиминиране*

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална отслабваща фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и в по-малка степен областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се повишава непропорционално на дозата. Няма данни за клинически значима акумулация на телмисартан, приет в препоръчаните дози. Плазмените концентрации са по-високи при жени, отколкото при мъже, без това да е свързано с влияние върху ефикасността.

#### *Линейност/нелинейност*

Не се очаква слабата редукция на AUC да причини редукция в терапевтичната ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива.  $C_{max}$  и в по-малка степен AUC се повишават непропорционално при дози над 40 mg.

След перорално (и интравенозно) приложение телмисартан се екскретира почти изцяло с фекалиите, главно като непроменено съединение. Кумулативната уринарна екскреция е <1% от дозата. Тогалният плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (около 1 000 ml/min), сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

#### *Специални популации*

##### Пол

Наблюдавани са полови различия в плазмените концентрации.  $C_{max}$  и AUC съответно около 3 и 2 пъти по-високи при жените, сравнени с тези при мъжете.





### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в старческа възраст и тези по-млади от 65 години.

### Бъбречни увреждания

При пациенти с леки до умерени и тежки увреждания на бъбречната функция се наблюдава удвояване на плазмените концентрации. Наблюдават се по-ниски плазмени концентрации при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. При болни с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отделен при диализа. При пациенти с бъбречни увреждания елиминационният полуживот не е променен.

### Чернодробни увреждания

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробни увреждания показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробни увреждания елиминационният полуживот не е променен.

### Амлодипин

#### Абсорбция/разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6 - 12 часа след приложение. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

#### Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35 - 50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен в черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

#### Фармакокинетика при специални популации

#### Чернодробно нарушение

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

### Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Телмисартан/амлодипин

Неклиничните проучвания за безопасност, проведени с комбинацията телмисартан/амлодипин са ограничени до проучване на 13-седмично токсичност при многократно прилагане перорално при плъхове. Няма нови прояви на токсичност или добавка нежелани ефекти са наблюдавани.



### Телмисартан

При предклинични проучвания за безопасност, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на урея в кръвта и креатинин), както и повишен калий в серума на нормотензивни животни. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. При плъхове и кучета е отбелязано също увреждане на стомашната мукоза (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медириани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II антагонисти, са предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

При двата вида животни са наблюдавани повишена активност на плазмения ренин и хипертрофия/ хиперплазия на юкстагломерулните клетки. Тези промени, които са също и ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, нямат клинична значимост.

Няма ясни доказателства за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството като по-ниско телесно тегло, закъсняващо отваряне на очите.

Няма данни за мутагенна и съответна кластогенна активност при изпитвания *in vitro* и за карциногенност при плъхове и мишки.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

#### *Нарушения във фертилитета*

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m<sup>2</sup>, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

#### *Карциногенеза, мутагенеза*

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове - два пъти\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сорбитол (E420)



Натриев хидроксид  
Повидон 25  
Микрокристална целулоза  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Меглумин  
Магнезиев стеарат

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

2 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистери, картонена кутия.  
Опаковки от: 14, 28, 30, 56, 90, 98 таблетки  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy  
102 37, Prague 10  
Чешка република

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150395

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17.11.2015 г.  
Дата на последно подновяване: 16.4.2021 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24.06.2022 г.

