

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teldipin, 40 mg + 5 mg, tabletki
Teldipin, 40 mg + 10 mg, tabletki
Teldipin, 80 mg + 5 mg, tabletki
Teldipin, 80 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Teldipin, 40 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 40 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Teldipin, 40 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 40 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Teldipin, 80 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Teldipin, 80 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

40 mg + 5 mg: jasnobrązowawożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi kropkami, z oznaczeniem N1 na jednej stronie. Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

40 mg + 10 mg: jasnopomarańczowe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi kropkami, z oznaczeniem N2 na jednej stronie. Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

80 mg + 5 mg: jasnopomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi kropkami, z oznaczeniem N3 na jednej stronie. Wymiary tabletki: długość około 17 mm.

80 mg + 10 mg: jasnobrązowawożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z możliwymi jaśniejszymi i ciemniejszymi kropkami, z oznaczeniem N4 na jednej stronie. Wymiary tabletki: długość około 17 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teldipin jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Teldipin to jedna tabletkę na dobę.

Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Teldipin, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu leczniczego Teldipin należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego.

Maksymalna dawka dobową amlodypiny to 10 mg, a telmisartanu 80 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii. Ponieważ amlodypiny i telmisartanu nie można usunąć podczas dializy, należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Teldipin jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania.

W tej grupie pacjentów dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia telmisartanu z amlodypiną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych

Sposób podawania

Produkt leczniczy Teldipin można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się popijanie tabletek wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).

- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Teldipin z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli podawanie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować inny lek (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany głównie z żółcią, produktu leczniczego Teldipin nie wolno stosować u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartość AUC zwiększeniu. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania.

Dlatego też produkt leczniczy Teldipin można stosować wyłącznie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, zachowując ostrożność.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnienie zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Podczas stosowania skojarzenia telmisartanu z amlodypiną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

Brak danych dotyczących stosowania skojarzenia telmisartanu z amlodypiną u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Amlodypina i telmisartan nie podlegają dializie.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, stosowania diety z małą ilością soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem skojarzenia telmisartanu z amlodypiną.

Zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszone stężenie sodu należy wyrównać przed podaniem skojarzenia telmisartanu z amlodypiną.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym

nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ, takich jak telmisartan, było związane z ostrym niedociśnieniem, hiperazotemią, oligurią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ może wystąpić zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi

Ponieważ podczas stosowania telmisartanu może wystąpić hipoglikemia u tych pacjentów, należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może wywoływać hiperkaliemię.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu i (lub) pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może doprowadzić do zgonu.

Przed rozważeniem jednoczesnego stosowania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę to:

- Cukrzyca, zaburzenie czynności nerek, wiek (>70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy leków, które mogą powodować hiperkaliemię to: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe

- leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.
- Występujące jednocześnie zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek (np. choroby zakaźne), liza komórkowa (np. ostre niedokrwienie kończyny, rabdomioliza, rozległy uraz).

U pacjentów z grupy dużego ryzyka zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Podobnie jak zaobserwowano w odniesieniu do inhibitorów ACE, telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z zaburzeniami ukrwienia serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z telmisartanem

Digoksyna

Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i digoksyny obserwowano zwiększenie mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%). Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Tak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększyć w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które mogą również powodować hiperkaliemię: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.

Występowanie hiperkaliemii uzależnione jest od towarzyszących czynników ryzyka. Ryzyko zwiększa się w przypadku wymienionego powyżej leczenia skojarzonego. Ryzyko jest szczególnie duże w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas oraz podczas stosowania z zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas. Skojarzenie, przykładowo, z inhibitorami ACE lub NLPZ powoduje mniejsze ryzyko, pod warunkiem, że ściśle przestrzegane są środki ostrożności dotyczące stosowania.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, osłabiają utratę potasu wywołaną lekami moczopędnymi. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej leków jest konieczne z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy zachować ostrożność i często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Lit

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem, obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu powodowało nawet 2,5-krotne zwiększenie AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętlowe)

Wcześniejse leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko niedociśnienia w momencie rozpoczęcia leczenia telmisartanem.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie hipotensyjne telmisartanu może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Na podstawie właściwości farmakologicznych następujących leków - baklofen, amifostyna, można się spodziewać, że nasilą one działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może nasilić się w związku z pićem alkoholu, przyjmowaniem barbituranów, opioidów i leków przeciwdepresyjnych.

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)
Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę skutkujące zwiększonym ryzykiem niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejfrut i sok grejfrutowy

Nie należy stosować amlodypiny z grejfrutem lub z sokiem grejfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie biodostępności amlodypiny, skutkujące nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, w powiązaniu z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne leki

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi, jednakże mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR)

Inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników ani w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0% - 40%). U

pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy kontrolować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do zwiększenia narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teldipin w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Teldipin w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane ze względu na zawartość telmisartanu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Telmisartan

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Choć brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży.

W przypadku potwierdzenia ciąży, antagonistów receptora angiotensyny II należy natychmiast odstawić i, jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na antagonistów receptora angiotensyny II miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję podczas podawania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teldipin w czasie karmienia piersią. Zaleca się podawanie innych leków, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, w szczególności w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania telmisartanu podczas karmienia piersią.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt nie jest znany.

Płodność

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teldipin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak Teldipin mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjentów przyjmujących amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Telmisartan

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko, $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostra niewydolność nerek.

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, całkowita częstość występowania działań niepożądanych podczas podawania telmisartanu była zazwyczaj porównywalna z grupą placebo (41,4% vs 43,9%). Częstość występowania działań niepożądanych nie była zależna od dawki i nie wykazywała związku z płcią, wiekiem czy rasą pacjentów. Profil bezpieczeństwa telmisartanu podawanego pacjentom w celu zmniejszenia chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nadciśnieniem.

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszane były podczas kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania te obejmują również ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, z powodu których przerwano leczenie, zgłaszane podczas 3 długoterminowych badań klinicznych z udziałem 21642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych przez okres do 6 lat.

Amlodypina

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Telmisartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok	-	niezbyt często
	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	-	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	-	niezbyt często
	eozynofilia	-	rzadko
	małopłytkowość	bardzo rzadko	rzadko
	leukopenia	bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	-	rzadko
	reakcje alergiczne	bardzo rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	-	niezbyt często
	hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	-	rzadko
	hiperglikemia	bardzo rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	niezbyt często	niezbyt często
	zmiany nastroju (w tym niepokój)	niezbyt często	
	niepokój	-	rzadko
	dezorientacja	rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	senność	często	rzadko
	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	często	-
	drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja	niezbyt często	-

	omdlenie	niezbyt często	niezbyt często
	hipertonia, neuropatia obwodowa	bardzo rzadko	-
	zaburzenia pozapiramidowe	nieznana	-
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	często	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny	niezbyt często	-
	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	często	-
	bradykardia	niezbyt często	niezbyt często
	tachykardia	-	rzadko
	zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	niezbyt często	-
	zawał mięśnia sercowego	bardzo rzadko	-
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	często	
	niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	niezbyt często ²
	niedociśnienie ortostatyczne	-	niezbyt często
	zapalenie naczyń krwionośnych	bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	często	niezbyt często
	zapalenie błony śluzowej nosa	niezbyt często	-
	kaszel	niezbyt często	niezbyt często
	śródmiażdżowa choroba płuc		bardzo rzadko ⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), nudności	często	-
	ból brzucha, niestrawność	często	niezbyt często
	biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	-	niezbyt często
	wymioty	niezbyt często	niezbyt często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej	niezbyt często	rzadko
	dolegliwości żołądkowe, zaburzenia smaku	-	rzadko
	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł	bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	bardzo rzadko	
	nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby	-	rzadko ³
	żółtaczka	bardzo rzadko	-
	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko*	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka	niezbyt często	rzadko
	łysienie, plamica, przebarwienia skóry, osutka	niezbyt często	-
	świąd, wysypka	niezbyt często	niezbyt często
	nadmierna potliwość	niezbyt często	niezbyt często
	rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	bardzo rzadko	-
	wyprysk, rumień, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym	-	rzadko
	obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko	rzadko
	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	nie znana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni	często	-
	ból mięśni	niezbyt często	niezbyt często
	ból pleców	niezbyt często	niezbyt często
	ból stawów	niezbyt często	rzadko
	kurcze mięśni	-	niezbyt często
	ból kończyn, ból ścięgna (objawy jak w przypadku zapalenia ścięgna)	-	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek	-	niezbyt często
	zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu	niezbyt często	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja, ginekomastia	niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk	bardzo często	-
	zmęczenie	często	-
	astenia	często	niezbyt często
	ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często
	złe samopoczucie, ból	niezbyt często	-
	objawy grypopodobne	-	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	niezbyt często	-
	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	niezbyt często
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we	-	rzadko

	krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		
--	--	--	--

1, 2, 3, 4: więcej informacji, patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

*w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Opis wybranych działań niepożądanych

Posocznica

W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

Niedociśnienie tętnicze

To działanie niepożądane często występowało u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali telmisartanem w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych oprócz standardowego leczenia.

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najbardziej istotne objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek.

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz tachykardię odruchową. Zgłaszano występowanie znacznego

oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, w tym wstrząsu zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganie oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i nasilenia objawów. Zaleca się wywołanie wymiotów i (lub) wykonanie płukania żołądka. W leczeniu przedawkowania telmisartanu, jak i amlodypiny pomocny może się okazać węgiel aktywny. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych. Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dlatego zastosowanie hemodializy nie przyniesie korzyści. Usunięcie telmisartanu poprzez hemodializę jest również niemożliwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) i antagoniści kanału wapniowego; kod ATC: C09DB04

Telmisartan

Mechanizm działania

Telmisartan jest wybiórczym antagonistą receptora dla angiotensyny II (typu AT₁), czynnym po podaniu doustnym. Dzięki bardzo dużemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznaną jest skutek ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), odpowiedzialnego także za rozpad bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane angiotensyną II. Działanie hamujące utrzymuje się w ciągu 24 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągnięte zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których stosunek obniżenia ciśnienia tętniczego podczas najmniejszego stężenia leku w osoczu do obniżenia ciśnienia podczas największego stężenia leku (tzw. „*through to peak ratio*”) wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości wyjściowych od dawki leku. Dane dotyczące ciśnienia rozkurczowego są niespójne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i natriuretycznego we właściwościach hipotensyjnych nie został dotychczas określony. Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego telmisartanu jest porównywalna do skuteczności leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „*rebound hypertension*”).

Częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów otrzymujących telmisartan była istotnie mniejsza niż u pacjentów przyjmujących inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, co stwierdzono w badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących te dwa leki przeciwnadciśnieniowe.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na punkty końcowe dotyczące układu sercowo-naczyniowego u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, z chorobą wieńcową, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA), chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie, co stanowi populację z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8502). Średni okres obserwacji wyniósł 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10), p (*non-inferiority*) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wyniósł odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (*non-inferiority*) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo

przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie standardowo przyjmowanego leczenia. Średni okres obserwacji wyniósł 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenie. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PRoFESS (ang. *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano większą częstość występowania posocznicy w grupie otrzymującej telmisartan w porównaniu do grupy placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [ryzyko względne 1,43 (95 % przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była większa u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33 %) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16 %) [ryzyko względne 2,07 (95 % przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych.

Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydydy (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń. Precyzyjny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza całkowite niedokrwienie poprzez następujące dwa mechanizmy:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ częstość pracy serca nie zmienia się, odciążenie serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetalą, inaczej: dławica naczynioskurczowa).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działanie metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

W niezależnym, wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo - CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*), z udziałem 1997 pacjentów oceniano skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową. Przez 2 lata 663 uczestników badania otrzymywało amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem statynami, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i aspiryną. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych skutków klinicznych w badaniu CAMELOT					
Skutek	Współczynnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Amlodypina vs. placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P

<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne elementy</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał mięśnia sercowego (MI) niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Skróty: CI - przedział ufności, NA - nie dotyczy					

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiki oraz kontrolowane badania kliniczne dotyczące wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez tolerancję wysiłku, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawy kliniczne.

Kontrolowane placebo badanie PRAISE, opracowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększonego ryzyka śmiertelności ani śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu uzupełniającym (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez objawów klinicznych lub bez obiektywnych danych sugerujących istnienie choroby niedokrwiennej, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych wykazano, że amlodypina nie wpływała na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie

pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną częstością występowania obrzęku płuc.

Badanie dotyczące zapobiegania zawałowi mięśnia sercowego (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie dotyczące zachorowalności i śmiertelności - ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*) w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał mięśnia sercowego lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. W obrębie drugorzędownego punktu końcowego częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do grupy otrzymującej chlorotalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem. RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Telmisartan

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany. Średnia bezwzględna biodostępność telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem, to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość i (lub) nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do glukuronidu związku macierzystego. Nie wykazano jego aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie

eliminacji >20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, ale nie miało to istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (ok. 1500 ml/min).

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, u kobiet stężenie maksymalne (C_{\max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-razy większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji u tych pacjentów nie zmienia się.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zmienia się.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja i wiązanie z białkami osocza

Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krążeniu amlodypiny ulega wiązaniu z białkami osocza. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin dla dawkowania raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma

tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne ze spodziewanymi dla grupy wiekowej objętej badaniem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych dawki powodujące narażenie porównywalne z klinicznymi dawkami, powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany hemodynamiczne w nerkach (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi) oraz zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z właściwości farmakologicznych, działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/ rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano oczywistych dowodów działania teratogennego, ale po podaniu toksycznej dawki telmisartanu zaobserwowano zaburzenia w rozwoju pourodzeniowym u potomstwa, takie jak mniejsza masa ciała i opóźnione otwieranie oczu.

Brak dowodów wskazujących na działanie mutagenne lub istotne działanie klastogenne w badaniach *in vitro*. Brak również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny maleinianu podawanego doustnie w dawkach do 10 mg amlodypiny /kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, dziesięciokrotnie większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg na dobę) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatozoidów oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K30

Sodu wodorotlenek

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Meglumina

Kroskarmeloza sodowa

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Magnezu stearynian (E 470b)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) [tylko dla 40 mg + 10 mg oraz 80 mg + 5 mg]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 98 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

40 mg + 5 mg: pozwolenie nr 24127

40 mg + 10 mg: pozwolenie nr 24128

80 mg + 5 mg: pozwolenie nr 24129

80 mg + 10 mg: pozwolenie nr 24130

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.04.2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.03.2026