КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20110282/83/84/85/86
Разрешение № BG/MA/MP - 63259-63/04-08-2023
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕСПАДАН HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
TESPADAN HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg film-coated tablets

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
TESPADAN HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg film-coated tablets

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
TESPADAN HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg film-coated tablets

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
TESPADAN HCT 40 mg/5 mg/25 mg film-coated tablets

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
TESPADAN HCT 40 mg/10 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ТЕСПАДАН HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

ТЕСПАДАН HCT 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ТЕСПАДАН НСТ 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Бледооранжева, кръгла, филмирана таблетка с диаметър 8 mm с надпис С51 от едната страна.

ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Бледожълта, кръгла филмирана таблетка с диаметър 9,5 mm с надпис С53 от едната страна.

ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Сивкавочервена, кръгла, филмирана таблетка с диаметър 9,5 mm с надпис С55 от едната страна.

ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Бледожълта, овална, филмирана таблетка с размери 15 x 7 mm с надпис С54 от едната страна.

ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Сивкавочервена, овална, филмирана таблетка с размери 15 x 7 mm с надпис С57 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Добавъчна терапия

- ТЕСПАДАН НСТ е показан при възрастни пациенти, при които високото артериално налягане не се контролира добре от комбинацията олмесартан медоксомил и амлодипин, приемани като фиксирана двойна комбинация.

Заместителна терапия

Теспадан НСТ е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти, чието артериално налягане се контролира добре от комбинацията олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като фиксирана двойна комбинация (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и отделна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на ТЕСПАДАН НСТ е 1 таблетка дневно.

Добавъчна терапия

Теспадан НСТ 20 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от олмесартан медоксомил 20 mg и амлодипин 5 mg, приемани като фиксирана двойна комбинация.

Теспадан НСТ 40 mg/5 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от олмесартан медоксомил 40 mg и амлодипин 5 mg, приемани като фиксирана двойна комбинация, или при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от Теспадан НСТ 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Теспадан НСТ 40 mg/5 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от Теспадан НСТ 40 mg/5 mg/12,5 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Теспадан HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от олмесартан медоксомил 40 mg и амлодипин 10 mg, приемани като фиксирана двойна комбинация, или от Теспадан HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Теспадан HCT 40 mg/10 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира добре от Теспадан HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg или от Теспадан HCT 40 mg/5 mg/25.

Преди преминаване на тройната комбинация се препоръчва постепенно титриране на дозите на отделните компоненти. Може да се има предвид и директно преминаване от двойна фиксирана комбинация на тройна фиксирана комбинация, ако е клинично допустимо.

Заместителна терапия

Пациентите, при които е постигнат контрол от стабилни дози олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид, които се приемат като двойна фиксирана комбинация (олмесартан медоксомил и амлодипин или олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид) и отделна лекарствена форма (хидрохлоротиазид или амлодипин), могат да преминат на Теспадан HCT, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Максималната препоръчителна доза на ТЕСПАДАН HCT е 40 mg/10 mg/25 mg дневно.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се внимание, включително по-често проследяване на артериалното налягане при пациенти в старческа възраст, особено при приложението на максималната доза ТЕСПАДАН HCT 40 mg/10 mg/25 mg дневно.

Увеличаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се прави с внимание (вижте точки 4.4 и 5.2).

Много ограничени данни са налични за употребата на ТЕСПАДАН HCT при пациенти над 75 години или по-възрастни. Препоръчва се повишено внимание, включително по-често проследяване на артериалното налягане.

Бъбречно увреждане

Максималната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 mL/min) е ТЕСПАДАН HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg поради ограничения опит с дозата от 40 mg олмесартан медоксомил при тази група пациенти.
При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на серумните концентрации на калий и креатинина.

Приложението на ТЕСПАДАН HCT при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min) е противопоказано (вижте точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

ТЕСПАДАН HCT трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вижте точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане максималната доза не трябва да надвишава ТЕСПАДАН HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg веднъж дневно. При пациентите с чернодробно увреждане се препоръчва стриктно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Ето защо ТЕСПАДАН НСТ трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.
Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Лечението с амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Приложението на ТЕСПАДАН НСТ е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.3 и 5.2), холестаза или билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

Педиатрична популация
Поради липса на данни за безопасност и ефикасност ТЕСПАДАН НСТ не се препоръчва при пациенти под 18 години.

Начин на приложение:

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетката не трябва да се сдъвква и трябва да се приема по едно и също време всеки ден.

ТЕСПАДАН НСТ може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридиновите производни или към производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко бъбречно увреждане (вижте точка 4.4 и 5.2).

Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

Тежка чернодробна недостатъчност, холестаза и заболявания, протичащи с билиарна обструкция (вижте точка 5.2).

2-ри и 3-ти триместър от бременността (вижте точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Теспадан НСТ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Поради наличието на амлодипин в състава си, ТЕСПАДАН НСТ е противопоказан при пациенти с:
- шок (включително кардиогенен шок);
- тежка хипотония;
- обструкция на изхода на лявата камера (например висока степен на аортна стеноза);
- хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или понижен натрий
При пациенти, които имат понижаване на кръвния обем и/или понижен натрий вследствие на мощна диуретична терапия, намаляване на приема на сол с храната, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след приема на първата доза. Препоръчва се коригиране на това състояние преди приложението на ТЕСПАДАН НСТ или стриктно медицинско наблюдение при започване на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Други състояния, протичащи със стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система
При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или с придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия или рядко до остра бъбречна недостатъчност.

Реновазална хипертония
Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек провеждат лечение с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация
Когато ТЕСПАДАН НСТ се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на концентрациите на серумния калий и нивата на креатинина.
Приложението на ТЕСПАДАН НСТ не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min) (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).
Азотемия, вследствие приложението на тиазидни диуретици, може да настъпи при пациенти с нарушена бъбречна функция.
При настъпване на прогресиращо бъбречно увреждане е необходимо внимателно преосмисляне на терапията, като се обсъди преустановяване на диуретичното лечение.
Липсва опит с приложението на ТЕСПАДАН НСТ при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация или при пациенти с бъбречно увреждане в краен стадий (т.е. креатининов клирънс < 12 mL/min).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на 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 (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане
Експозицията на амлодипин и олмесартан медоксомил се повишава при пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).
Освен това, малки изменения в баланса на течностите и електролитите в хода на лечението с тиазидите може да ускори настъпването на чернодробна кома при пациенти с увредена функция на черния дроб или с прогресиращо чернодробно заболяване.
Необходимо е особено внимание, когато ТЕСПАДАН НСТ се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.
При пациенти с умерено чернодробно увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (вижте точка 4.2).
При пациенти с нарушена чернодробна функция, лечението с амлодипин трябва да се започне с по-ниската възможна доза от препоръчаните и трябва да се прилага с внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.
Приложението на ТЕСПАДАН НСТ е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане, холестаза или билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

Стеноза на аортната и митралната клапи, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Поради съдържанието на амлодипин в ТЕСПАДАН НСТ, както и при другите вазодилататори е необходимо специално внимание при пациентите, които страдат от стеноза на аортната или митралната клапа или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм
Пациентите с първичен алдостеронизъм като цяло няма да отговорят на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това при тези пациенти приложението на ТЕСПАДАН НСТ не се препоръчва.

Метаболитни и ендокринни ефекти
Лечението с тиазиди може да влоши въглехидратния толеранс. При пациентите с диабет може да е необходимо коригиране на дозите на инсулина или на пероралните антидиабетни средства (вижте точка 4.5). Латентен захарен диабет може да стане манифестен в хода на лечение с тиазиди.

Повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите са нежелани реакции, за които е известно, че са свързани с лечението с тиазидни диуретици.

При някои пациенти, които провеждат лечение с тиазиди може да настъпи хиперурикемия или да се влоши изявена подагра.

Електролитен дисбаланс
Както при всички пациенти, които провеждат лечение с диуретици, през подходящи интервали трябва да се осъществява периодично определяне на стойностите на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазидът, могат да причинят дисбаланс на течностите и електролитите (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните симптоми на дисбаланса на течности и електролити са сухота в устата, жажда, слабост, отпуснатост, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения, като гадене и повръщане (вижте точка 4.8).

Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациенти с изразена диуреза, при пациенти, чийто перорален прием на електролити е недостатъчен и при пациенти, които получават съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ (вижте точка 4.5).

От друга страна, поради антагонизма, който олмесартан медоксомил, влизащ в състава на ТЕСПАДАН НСТ, упражнява върху ангиотензин-II рецепторите (AT_1) може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий при изложените на риск пациенти. Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калий съдържащи добавки или съдържащи калий заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин) с ТЕСПАДАН НСТ, трябва да става при повишено внимание (вижте точка 4.5) и с често проследяване на нивата на калий.

Липсват доказателства, че олмесартан медоксомил би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Дефицитът на хлориди обичайно е леко изразен и най-често не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да доведат до интермитентно и леко повишаване на серумния калций при липса на подлежащи известни нарушения на метаболизма на калция.
Хиперкалциемията може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да се преустанови преди провеждане на изследвания за оценка на функцията на паращитовидните жлези.

За тиазидите е известно, че повишават уринната екскреция на магнезия, което може да доведе до хипомагнезиемия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В горещо време при пациенти с отоци може да настъпи дилуционна хипонатриемия.

Литий
Както и за другите ангиотензин II рецепторни антагонисти едновременното приложение на ТЕСПАДАН НСТ и литий не се препоръчва (вижте точка 4.5).

Сърдечна недостатъчност
Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени лица могат да се очакват промени в бъбречната функция.
При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на плацебо (вижте точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се използват с внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Шпру-подобна ентеропатия
В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се подобри в течение на една седмица след прекратяването на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (например гастроентеролог).

Хороидален излив , остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, може да предизвика идиосинкратична реакция, изразяваща се с хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват бързо намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след прилагане на медикамента. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първа терапевтична стъпка е прекъсване на терапията с хидрохлоротиазид в най-кратък възможен срок. Може да се наложи незабавно медикаментозно или хирургично лечение , ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано. Рискови фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вижте точка 4.8).

Бременност
Лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е крайно необходима, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност за приложение при бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация
ТЕСПАДАН НСТ не е показан при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При пациентите в старческа възраст дозата трябва да се увеличава с внимание (вижте точка 5.2).

Фоточувствителност
Докладвани са случаи на реакции на фоточувствителност при тиазидни диуретици (вижте точка 4.8). Ако се появи реакция на фоточувствителност по време на лечение с ТЕСПАДАН НСТ, се препоръчва да се преустанови приема. Ако се налага възобновяване на прилагането на диуретика, се препоръчва да се предпазват участъците, изложени на слънце или изкуствени UVA-лъчи.

Немеланомен рак на кожата
В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.
Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност
След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на ТЕСПАДАН НСТ и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Други
Както при всяко антихипертензивно средство, прекаленото намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

Екзацербации или активиране на системен лупус еритематозус са съобщавани при приложение на тиазидни диуретици.

Както при всички други ангиотензин II рецепторни антагонисти, ефектът на намаляване на артериалното налягане на олмесартан е до известна степен по-нисък при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти; въпреки това, този ефект не е наблюдаван при нито едно от трите клинични проучвания с ТЕСПАДАН НСТ, в които са включени чернокожи пациенти (30%), вижте също точка 5.1.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, свързани с комбинацията ТЕСПАДАН НСТ:

Едновременно приложение, което не се препоръчва

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Литий
Обратимо покачване на серумните концентрации и токсичността на лития се съобщават при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти. В допълнение бъбречният клирънс на лития се понижава от тиазидите и като следствие може да се увеличи рискът от литиева токсичност. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на ТЕСПАДАН НСТ и литий (вижте точка 4.4). Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Баклофен
Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства
НСПВС (напр. ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици и на ангиотензин II рецепторните антагонисти.
При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обичайно е обратима. Поради това, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се обсъди проследяване на бъбречната функция след започване на едновременната терапия и периодично след това.

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид
Амифостин
Може да настъпи потенциране на антихипертензивния ефект.

Други антихипертензивни средства
Ефектът на понижаване на артериалното налягане на ТЕСПАДАН НСТ може да бъде усилен от едновременното приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохол, барбитурати, сънотворни или антидепресанти
Може да настъпи усилване на ортостатична хипотония.

Възможни взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил:

Едновременно приложение не се препоръчва

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

Лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий
Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да увеличат серумните нива на калий (напр. хепарин, ACE инхибитори) може да доведе до повишаване на стойностите на серумния калий (вижте точка 4.4). В случай че лекарствени продукти, които повлияват калия,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

трябва да се предписват в комбинация с ТЕСПАДАН НСТ, се препоръчва проследяване на серумния калий.

Допълнителна информация

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини
Едновременното приложение на колесевелам хидрохлорид, лекарство, което свързва жлъчните киселини, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява елиминационния полуживот (t1/2). Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта от лекарственото взаимодействие. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вижте точка 5.2).

След лечение с антиациди (алуминиев магнезиев хидроксид) се наблюдава слабо понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил не оказва значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин.

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил с правастатин не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на двете съставки при здрави лица.

Олмесартан не оказва клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките цитохром P450 ензими 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 *in vitro* и няма или оказва минимални индуциращи ефекти върху активността на цитохром P450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствените продукти, които се метаболизират от посочените по-горе цитохром P450 ензими.

Възможни взаимодействия, свързани с амлодипин

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията към амлодипин. Клиничните ефекти от тези фармакокинетични промени може да са по-изявени при пациенти в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и коригиране на дозата при необходимост.

CYP3A4 индуктори

При едновременно прилагане с известни индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това трябва да се следи кръвното налягане и да се регулира дозата, както по време на, така и след едновременния прием, особено със силни индуктори на CYP3A4 (например, рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като може да се увеличи бионаличността при някои пациенти, което води до увеличаване на ефекта на намаляване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани камерно мъждене и сърдечносъдов колапс, които са свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектът на амлодипин за понижаване на артериалното налягане се прибавя към понижаващия артериалното налягане ефект на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания за взаимодействие, амлодипин не повлиява фармакокинетичния профил на аторвастатин, дигоксин или варфарин.
Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличаване на експозицията към симвастатин в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Намалете дозата на симвастатин на 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишаване на кръвните нива на такролимус при едновременен прием с амлодипин. С цел избягване интоксикацията с такролимус, при приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо проследяване на кръвните нива на такролимус и коригиране на дозата при необходимост.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) инхибиторите: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: В проспективно проучване с пациенти с бъбречна трансплантация е установено средно увеличение с 40% на общите нива на циклоспорин при едновременната му употреба с амлодипин. Едновременната употреба на Теспадан НСТ с циклоспорин може да доведе до повишена експозиция на циклоспорин. При комбинирано лечение е необходимо наблюдение на общото ниво на циклоспорин, както и намаляване на дозата при необходимост.

Възможни взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременно приложение не се препоръчва

Лекарствени продукти, които повлияват нивото на калия
Калий-изчерпващият ефект на хидрохлоротиазид (вижте точка 4.4) може да се потенцира от едновременното приложение на други лекарствени продукти, които са свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради това едновременно приложение не се препоръчва.

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание

Соли на калция
Тиазидните диуретици могат да повишат серумния калций поради понижаване на екскрецията. В случай, че трябва да бъдат предписани калциеви добавки, серумният калций трябва да се проследяват и дозата на калция да се коригира в съответствие с това.

Холестирамин и холестиполови смоли
Абсорбция на хидрохлоротиазид се нарушава при наличието на анионни обменни смоли.

Дигиталисови гликозиди
Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия може да благоприятства изявата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Лекарствени продукти, които се влияят от нарушаването на нивата на серумния калий
Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и ЕКГ, когато ТЕСПАДАН НСТ се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумните нива на калия (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следните torsades de pointes (камерна тахикардия)-индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), тъй като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, I.V. еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, I.V. винкамин).

Недеполяризиращи скелетни мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)
Ефектът на недеполяризиращите скелетни мускулни релаксанти може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)
Нарастване на бионаличността на тиазидните диуретици посредством забавяне на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин)
Лечението с тиазиди може да повлияе въглехидратния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вижте точка 4.4).

Метформин
Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, която се причинява от възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид
Хипергликемизиращият ефект на бета-блокерите и диазоксида може да се усили от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин)
Ефектът от пресорните амини може да е понижен.

Лекарствени продукти, които се прилагат за лечение на подагра (напр. пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)
Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени средства, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазиди може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Амантадин
Тиазидите могат да повишат риска от нежелани реакции причинени от амантадин.

Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)
Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

Салицилати
В случай на приложение на високи дози салицилати, хидрохлоротиазид може да усили токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Метилдопа

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Има изолирани съобщения за настъпване на хемолитична анемия при едновременно приложение на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Циклоспорин
Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и подагрозни усложнения.

Тетрациклини
Едновременното приложение на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцирано повишаване на стойностите на уреята. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за доксициклин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Приложението на ТЕСПАДАН НСТ е противопоказано през 2ри и 3ти триместър от бременността (вижте точки 4.3 и 4.4). Като се вземат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността, приложението на ТЕСПАДАН НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността (вижте точка 4.4).

Олмесартан медоксомил

Приложението на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Приложението на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказано през 2ри и 3ти триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).
Епидемиологичните доказателства, касаещи риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от бременността, не са убедителни; не може, обаче, да се изключи слабо нарастване на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват за този клас медикаменти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин рецепторен блокер не се счита за изключително важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с други антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност за приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че при хора експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти през 2ри и 3ти триместър причинява фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също точка 5.3).
В случай че е имало експозиция към ангиотензин II рецепторен антагонист след 2ри триместър на бременността, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.
Бебетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вижте също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид
Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър.
Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни.
Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Като се има предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговото приложение през 2ри и 3ти триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушаване на електролитния баланс и тромбоцитопения.
Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци на бременността, гестационна хипертония или преeклампсия поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на редките случаи, в които не може да се приложи друго лечение.

Амлодипин

Данните от ограничен брой експозирани бременности не показват, че амлодипин или другите антагонисти на калциевите рецептори оказват неблагоприятни ефекти върху здравето на фетуса. Може да е налице, обаче, риск от протрахиране на раждането.

Кърмене
По време на кърмене не се препоръчва употребата на ТЕСПАДАН НСТ и е за предпочитане алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при отглеждане на новородено или родено преждевременно дете.
Олмесартан преминава в млякото при кърмещи плъхове. Не е известно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора. Амлодипин се екскретира в човешкото мляко. Количеството от майчината доза, преминало в новороденото, се определя чрез интерквартилен диапазон от 3 - 7%, до максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен.
Хидрохлоротиазид преминава в малки количества в кърмата при хора. Тиазидите във високи дози, които водят до интензивна диуреза, може да подтиснат образуването на кърма. Употребата на ТЕСПАДАН НСТ по време на кърмене не се препоръчва. Ако ТЕСПАДАН НСТ се използва по време на кърмене, трябва да се подържа възможно най-ниска доза.

Фертилитет
Съобщавани са обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали.
Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета на мъжките индивиди (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, обаче, че понякога при пациенти, които приемат антихипертензивно лечение, могат да настъпят замаяност, главоболие, гадене или умора и тези симптоми могат да нарушат способността за реагиране. Необходимо е внимание особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на ТЕСПАДАН НСТ е изследвана в клинични проучвания със 7826 пациента, получаващи олмесартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид.
Нежеланите реакции от клинични проучвания, от проучвания, проведени след разрешаване за употреба, и спонтанни доклади са обединени с таблица 1 за ТЕСПАДАН НСТ, както и за отделните компоненти олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид въз основа на известния профил за безопасност на отделните компоненти.

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечение с ТЕСПАДАН НСТ са периферен оток, главоболие и замаяност.

Следващите термини се прилагат с цел да се класифицира настъпването на нежелани реакции:
Много чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Много редки (<1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1: Преглед на нежеланите реакции с ТЕСПАДАН НСТ и отделни компоненти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

MedDRA Системно-органни класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Теспадан НСТ	Олмесартан	Амлодипин	HCTZ
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести			
	Назофарингит	Чести			
	Инфекция на пикочните пътища	Чести	Чести		
	Сиалоаденит				Редки
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)				С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения			Много редки	Редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Много редки	Редки
	Потискане на костния мозък				Редки
	Неутропения/ агранулоцитоза				Редки
	Хемолитична анемия				Редки
	Апластична анемия				Редки
Нарушения имунната система	Анафилактична реакция		Нечести		
	Лекарствена свръхчувствителност			Много редки	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия	Нечести	Редки		
	Хипокалиемия	Нечести			Чести
	Анорексия				Нечести
	Глюкозурия				Чести
	Хиперкалциемия				Чести
	Хипергликемия			Много редки	Чести
	Хипомагнеземия				Чести
	Хипонатриемия				Чести
	Хипохлоремия				Чести
	Хипертриглицеридемия		Чести		Много чести
	Хиперхолестеролемия				Много чести
	Хиперурикемия		Чести		Много чести
	Хипохлоремична алкалоза				Много редки
	Хиперамилаземия				Чести
Психични нарушения	Състояние на обърканост			Редки	Чести
	Депресия			Нечести	Редки
	Апатия				Редки
	Раздразнителност			Нечести	
	Безпокойство				Редки
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести	
	Нарушения на съня (включително безсъние)			Нечести	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести	Редки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Постурална замаяност	Нечести			
	Пресинкоп	Нечести			
	Дисгезия			Нечести	
	Хипертония			Много редки	
	Хипоестезия			Нечести	
	Парастезия			Нечести	Редки
	Периферна невропатия			Много редки	
	Сънливост			Чести	
	Синкоп			Нечести	
	Конвулсии				Редки
	Загуба на апетит				Нечести
	Тремор			Нечести	
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота	
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (включително диплопия, замъглено виждане)			Чести	Редки
	Намалено отделяне на сълзи				Редки
	Влошаване на миопия				Нечести
	Ксантопсия				Редки
	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома (вижте точка 4.4)				С неизвестна честота
	Хороидален излив				С неизвестна честота
Нарушение на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести		Редки
	Тинитус			Нечести	
Сърдечни нарушения	Палпитация	Чести		Чести	
	Тахикардия	Нечести			
	Миокарден инфаркт			Много редки	
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести	Редки
	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. влошаване на ангина пекторис)	
Съдови нарушения	Хипотония	Чести	Редки	Нечести	
	Зачервяване	Нечести		Чести	
	Ортостатична хипотония				Нечести
	Васкулит (включително некротизиращ ангиит)			Много редки	Редки
	Тромбоза				Редки
	Емболизъм				Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести	
	Бронхит		Чести		
	Диспнея			Чести	Редки
	Фарингит		Чести		
	Ринит		Чести	Нечести	
	Остра интерстициална пневмония				Редки
	Респираторен дистрес				Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Белодробен оток				Редки
	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)				Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести	Чести		Чести
	Гадене	Чести	Чести	Чести	Чести
	Запек	Чести			Чести
	Сухота в устата	Нечести		Нечести	
	Коремна болка		Чести	Чести	Чести
	Промяна в чревната функция (вкл. диария и запек)			Чести	
	Метеоризъм				Чести
	Диспепсия		Чести	Чести	
	Гастрит			Много редки	
	Дразнене на стомаха				Чести
	Гастроентерит		Чести		
	Хиперплазия на венците			Много редки	
	Паралитичен илеус				Много редки
	Панкреатит			Много редки	Редки
	Повръщане		Нечести	Нечести	Чести
	Шпру-подобна ентеропатия (вижте точка 4.4)		Много редки		
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит			Много редки	
	Жълтеница (интрахепатален холестатичен иктер)			Много редки	Редки
	Остър холецистит				Редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Нечести	
	Ангиоедем		Редки	Много редки	
	Алергичен дерматит		Нечести		
	Еритема мултиформе			Много редки	
	Еритема				Нечести
	Подобни на лупус еритематозус кожни реакции				Редки
	Екзантем		Нечести	Нечести	
	Ексфолиативен дерматит			Много редки	
	Хиперхидроза			Нечести	
	Реакции на фоточувствителност			Много редки	Нечести
	Пруритус		Нечести	Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести	Нечести
	Оток на Квинке			Много редки	
	Обрив		Нечести	Нечести	Нечести
	Реактивация на кожен лупус еритематозус				Редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота	Редки
	Промяна в цвета на кожата			Нечести	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки	
	Уртикария		Нечести	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулен спазъм	Чести	Редки	Чести	
	Подуване на ставите	Чести			
	Мускулна слабост	Нечести			Редки
	Подуване на глезените			Чести	
	Артралгия			Нечести	
	Артрит		Чести		
	Болка в гърба		Чести	Нечести	
	Пареза				Редки
	Миалгия		Нечести	Нечести	
	Скелетна болка		Чести		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Полакиурия	Чести			
	Увеличено честота на уриниране			Нечести	
	Остра бъбречна недостатъчност		Редки		
	Хематурия		Чести		
	Нарушения в уринирането			Нечести	
	Никтурия			Нечести	
	Интерстициален нефрит				Редки
	Бъбречна недостатъчност		Редки		Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести		Нечести	Нечести
	Гинекомастия			Нечести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести	Чести	
	Периферен оток	Чести	Чести		
	Умора	Чести	Чести	Чести	
	Болка в гърдите		Чести	Нечести	
	Треска				Редки
	Гриподобни симптоми		Чести		
	Летаргия		Редки		
	Неразположение		Нечести	Нечести	
	Оток			Много чести	
	Болка		Чести	Нечести	
	Оток на лицето		Нечести		
Изследвания	Повишени стойности на креатинин	Чести	Редки		Чести
	Повишени стойности на урея в кръвта	Чести	Чести		Чести
	Повишени стойности на пикочна киселина в кръвта	Чести			
	Понижени стойности на калий в кръвта	Нечести			
	Повишени стойности на гамаглутамил трансфераза	Нечести			
	Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	Нечести			
	Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	Нечести			
	Повишени стойности на чернодробните ензими		Чести	Много редки (най-често вследствие на	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

				холестаза)	
	Повишени стойности на креатинин фосфокиназа в кръвта		Чести		
	Намаляване на теглото			Нечести	
	Увеличаване на теглото			Нечести	

*През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан..

Докладвани са единични случаи на рабдомиолиза, наблюдавани през периода на прием на ангиотензин II рецепторни блокери. Съобщени са единични случаи на екстрапирамидален синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания или от постмаркетинговия опит с комбинация от фиксирани дози на олмесартан медоксомил и амлодипин, които не са съобщени за ТЕСПАДАН НСТ, монотерапия с олмесартан медоксомил или с амлодипин или са докладвани с по-висока честота при двойната комбинация (Таблица 2):

Таблица 2: Комбинация на олмесартан медоксомил и амлодипин		
Системно-органни класове	**Честота**	**Нежелани лекарствени реакции**
Нарушения на имунната система	Редки	Лекарствена свръхчувствителност
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Болка в горната част на корема
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Намаляване на либидото
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Отоци с тестовата консистенция
	Нечести	Летаргия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в крайниците

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания или от постмаркетинговия опит с комбинация от фиксирани дози на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, които не са съобщени за ТЕСПАДАН НСТ, монотерапия с олмесартан медоксомил или с хидрохлоротиазид или са докладвани с по-висока честота за двойната комбинация (Таблица 3):

Таблица 3: Комбинация на олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид		
Системно-органни класове	**Честота**	**Нежелани лекарствени реакции**
Нарушения на нервната система	Редки	Нарушения на съзнанието (като загуба на съзнание)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Екзема
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан	Нечести	Болка в крайниците
Изследвания	Редки	Слабо понижаване на средните стойности на хемоглобина и хематокрита

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Максималната доза на ТЕСПАДАН НСТ е 40 mg/10 mg/25 mg веднъж дневно. Няма съобщения за случаи на предозиране с ТЕСПАДАН НСТ при хора. Най-вероятният ефект от предозирането с ТЕСПАДАН НСТ е хипотония.

Най-вероятните ефекти от предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; може да възникне брадикардия, ако настъпи парасимпатикусова (вагусова) стимулация.

Може да се очаква, че предозирането с амлодипин ще доведе до изразена периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и възможно продължителна системна хипотония, включително до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Педозирането с хидрохлоротиазид се свързва с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация, в резултат на ексцесивна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулен спазъм и/или да усили сърдечни аритмии, свързани със съпътстващо приложение на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение
В случай на предозиране с ТЕСПАДАН НСТ, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Поведението се определя от времето, изминало от поглъщането и от тежестта на симптомите.
Ако приемът е станал наскоро, може да се има предвид стомашна промивка. При здрави лица незабавното приложение на активен въглен до 2 часа след поглъщането на амлодипин е показало, че съществено понижава абсорбцията на амлодипин.

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с ТЕСПАДАН НСТ, изисква активно поддържащо поведение насочено към сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробна функция, повдигане на крайниците и контрол на циркулиращия обем течности и диурезата. Приложението на вазоконстриктор би могло да бъде от полза за възстановяване на съдовия тонус и на артериалното налягане при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат би могъл да бъде от полза за премахване на ефектите от блокадата на калциевите канали.
Често трябва да се мониторират стойностите на серумните електролити и креатинина. При настъпване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с бързо приложение на заместително лечение със соли и течности.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, диализата не би била от полза. Не е известно дали олмесартан или хидрохлоротиазид се диализират.

Не е установена степента, до която олмесартан и хидрохлоротиазид се извличат при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: ангиотензин II антагонисти, блокери на калциевите канали и диуретици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

АТС код: C09DX03

ТЕСПАДАН НСТ е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист - олмесартан медоксомил, блокер на калциевите канали - амлодипинов безилат и тиазиден диуретик - хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане до по-голяма степен в сравнение с всяка от съставките по отделно.

Олмесартан медоксомил е перорално активен селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT_1) антагонист. Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и има съществена роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулиране на синтезата и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторните и алдостерон-секретиращите ефекти на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към AT_1 рецептора в тъканите, включително в съдовата гладка мускулатура и надбъбречната жлеза. Ефектът на олмесартан не зависи от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективното антагонизиране на ангиотензин II (AT_1) рецепторите от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и до известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил причинява дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при продължително приложение или за рибаунд хипертония след внезапно преустановяване на терапията.

Еднократен дневен прием на олмесартан медоксомил осигурява ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал. Еднократното дневно дозиране осигурява сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратно дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се достига на 8^{ма} седмица след започване на лечението, макар че съществена част от понижаващия артериалното налягане ефект вече се наблюдава след 2-седмично лечение.

Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболеваемостта все още не е известен.

Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния проследяващ период от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на АСЕ инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за начало на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, сърдечносъдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3% при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 пациента (0,1%)), въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациента (0,6%) спрямо 8 пациента (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациента (0,8%) спрямо 26 пациента (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечносъдова, (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациента (1,2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечносъдови инциденти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и ACE инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1.24); p=0,791). Комбинираната вторична сърдечносъдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан, (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо, (18.7%). Тази комбинирана сърдечносъдова крайна цел включва сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациента, приемали олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

Компонентът амлодипин в ТЕСПАДАН НСТ е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциевите йони през потенциал-зависимите L-тип калциеви каналчета в сърцето и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва и към дихидропиридиновите, и към недихидропиридиновите свързващи места. Амлодипин е относително селективен към съдовете, с по-изразен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение с мускулните клетки на сърцето. Антихипертензивният ефект на амлодипин произлиза от директния релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферното съпротивление и оттук на артериалното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин води до дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при дългосрочно лечение или за рибаунд хипертония след внезапно преустановяване на лечението.

След приложение на терапевтични дози при пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими изменения на сърдечната честота или нивата на плазмените катехоламини. При пациенти с хипертония с нормална бъбречна функция, терапевтични дози амлодипин понижават резистентността на бъбречните съдове и повишават скоростта на гломерулната филтрация и ефективния плазмен бъбречен кръвоток, без да променя филтрационната фракция или протеинурия.

В хемодинамични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и в клинични проучвания, базирани на тестове с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA, не се установява амлодипин да предизвиква каквото и да било клинично влошаване, което се оценява по физическата издръжливост, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE) проектирано да оцени пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които получават дигиталис, диуретици и ACE инхибитори, показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност и заболеваемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) за амлодипин със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми и обективни доказателства за съпътстваща исхемична болест, на стабилни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин се свързва с нарастване на честотата на белодробен оток, макар че

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

няма значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.
Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболеваемост - смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT, проучване за антихипертензивно и намаляващо липидите лечение за превенция на сърдечни инциденти) е представено, за да сравни по-нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5 – 10 mg/ден (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10 – 40 mg/ден (ACE-инхибитор) като лечения на първи избор спрямо тиазиден диуретик хлорталидон 12,5 – 25 mg/ден при лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите имат поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включването) или описано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51,5 %), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящо тютюнопушене (21,9%). Първичната крайна цел е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или не-фатален миокарден инфаркт. Няма значими разлики в началната крайна цел между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. От вторичните цели честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечносъдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с тази на хлорталидон (10,2% спрямо7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролити, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително равни количества. Диуретичният ефект на хидрохлоротиазид понижава плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо нарастване на уринната загуба на калий и бикарбонати, и понижаване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медиира от ангиотензин II и поради това едновременното приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист води до намаление в загубите на калий, свързани с тиазидните диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диуретичният ефект настъпва след около 2 часа и максималният ефект настъпва около 4 часа след приема на дозата, докато ефектът продължава приблизително 6-12 часа.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочната монотерапия с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и заболеваемост.

Резултати от клинични проучвания

В 12-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, проучване с паралелни групи при 2 492 пациенти (67% от пациентите са от кавказката раса), лечението с ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg води до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане, отколкото лечението със съответните двойни комбинации, съответно олмесартан медоксомил 40 mg плюс амлодипин 10 mg, олмесартан медоксомил 40 mg плюс хидрохлоротиазид 25 mg и амлодипин 10 mg плюс хидрохлоротиазид 25 mg.
Допълнителният ефект на понижаване на артериалното налягане от ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg, сравнен със съответните двойни комбинации е между -3,8 и -6,7 mmHg за диастолно налягане в седнало положение и между -7,1 и -9,6 mmHg за систолно артериално налягане в седнало положение и се проявява през първите две седмици.

Процентът на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациентите без диабет и < 130/80 mmHg за пациентите с диабет) на 12-та седмица варира от 34,9% до 46,6% при терапевтичните групи с двойна комбинация спрямо 64,3% за ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg.

Във второ двойно-сляпо, рандомизирано проучване с паралелни групи при 2690 пациента (59,9 % пациенти от кавказката раса), при лечение с ТЕСПАДАН НСТ (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) се наблюдава сигнификантно по-голямо намаляване на диастолното и систолното артериално налягане в сравнение със съответстващата двойна комбинация, олмесартан 20 mg плюс амлодипин 5 mg, олмесартан 40 mg плюс 5 mg амлодипин и олмесартан 40 mg плюс 10 mg амлодипин, съответно след 10 седмици лечение.
Допълнителният ефект за намаляване на артериалното налягане от ТЕСПАДАН НСТ в сравнение със съответстващата двойна комбинация е между -1,3 и -1,9 mmHg за диастолно артериално налягане в седнало положение и между -2,7 и -4,9 mmHg за систолно артериално налягане в седнало положение.

Съотношението на пациентите, които достигат целевите стойности на артериалното (<140/90 mmHg за пациентите без диабет и <130/80 mmHg за пациентите с диабет) на 10-та седмица варира от 42,7 % до 49,6 % за групите на лечение с двойната комбинация в сравнение с 52,4 % до 58,8 % за ТЕСПАДАН НСТ.

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване с добавъчно лечение на 808 пациента (99,9 % пациенти от кавказката раса) недобре контролирани след 8-седмична терапия с двойна комбинация олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg, лечението с ТЕСПАДАН НСТ води числено до допълнително намаляване на артериалното налягане в седнало положение от -1,8/-1,0 mmHg, при лечение с ТЕСПАДАН НСТ 40mg/10 mg/12,5 mg и статистически значимо допълнително намаляване на артериалното налягане в седнало положение от -3,6/ -2,8 mmHg при лечение с ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg, в сравнение с олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg двойна комбинация

Лечението с ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg тройна комбинация води до статистически значимо по-голям процент на лица, достигнали до прицелните стойности на артериалното налягане в сравнение с лечение с олмесартан 40 mg плюс амлодипин 10 mg двойна комбинация (41,3% спрямо 24,2%); лечението с ТЕСПАДАН НСТ40 mg/10 mg/12,5 mg тройна комбинация води числено до по-голям процент лица, достигнали прицелните стойности на артериалното им налягане в сравнение с лечение с олмесартан медоксомил 40 mg плюс amlodipin 10 mg двойна комбинация (29,5% спрямо 24,2%) при пациенти недобре контролирани с двойната комбинация.

Антихипертензивният ефект на ТЕСПАДАН НСТ е подобен независимо от възрастта и пола, а също така е подобен при пациенти с или без диабет.

Друга информация

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно ≥50 000 mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид не оказва клинично-значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки от компонентите при здрави лица.

След перорално приложение на ТЕСПАДАН НСТ при нормални здрави възрастни, максимални плазмени концентрации на олмесартан, амлодипин и хидрохлоротиазид се достигат за приблизително 1,5 до 3 часа, 6 до 8 часа и 1,5 до 2 часа, съответно. Скоростта и степента на абсорбция на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид от ТЕСПАДАН НСТ са същите, както когато се прилагат като двойна фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин заедно с хидрохлоротиазид като отделна таблетка или когато се прилага като фиксирана двойна комбинация от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид заедно с амлодипин като отделна таблетка в същите дози. Храната не повлиява бионаличността на ТЕСПАДАН НСТ.

Олмесартан медоксомил

Абсорбция и разпределение
Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естерази в чревната мукоза и в порталната кръв при абсорбция от стомашно-чревния тракт. В плазмата или в екскретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или активност на интактна странична верига медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетните форми е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след приема на олмесартан медоксомил и плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с нарастващи еднократни перорални дози до приблизително 80 mg.

Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и поради това олмесартан медоксомил може да бъде приложен с или без храна.

Не са наблюдавани клинично значими свързани с пола разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Олмесартан се свързва във висок процент с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия поради изместване от плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани активни вещества, които във висок процент се свързват с плазмените протеини, е ниска (което се потвърждава от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан към кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозното дозиране е ниско (16 – 29 L).

Биотрансформация и елиминиране
Общият плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 L/h (CV 19%) и е сравнително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (прибл. 90 L/h). След еднократна перорална доза на белязан с ^{14}C олмесартан медоксомил, 10-16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част през първите 24 часа от приложението на дозата) и остатъкът от радиоактивността се екскретира във фецеса. Въз основа на системна бионаличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства посредством бъбречна екскреция (прибл. 40%) и хепатобилиарна екскреция (прибл. 60%). Цялата установима радиоактивност се идентифицира като олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчката, приложението при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вижте точка 4.3).

Крайното време на полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократен перорален прием. Равновесно състояние се достига след 2-5 дни прием и последващо акумулиране не се наблюдава след 14 дни повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 L/h и не зависи от дозата.

Лекарствени взаимодействия
Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини
Едновременото приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави лица води до 28% намаляване на C_{max} и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на C_{max} и AUC, ако олмесартан медоксомил се приложи 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.
Елиминационният полуживот на олмесартан намалява с около 50-52% независимо дали е приложен едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вижте точка 4.5).

Амлодипин

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени нива около 6-12 часа след приемане на доза. Абсолютната бионаличност е оценена между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. In vitro проучвания показват, че около 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.
Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна

Биотрансформация и елиминиране
Крайния полуживот на елиминиране е около 35-50 часа, съответстващ при дозиране един път дневно.
Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% изходно вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция и разпределение
След перорално приложение на комбинация от олмесартан медоксомил и хидрохлоротиазид, средното време за достигане на максимална концентрация на хидрохлоротиазид е 1,5 до 2 часа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

след приема. Хидрохлоротиазид в плазмата се свързва в 68% с протеините и привидният обем на разпределение е 0,83 – 1,14 L/kg.

Биотрансформация и елиминиране
Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора и почти напълно се екскретира като непроменено активно вещество в урината. Приблизително 60% от пероралната доза се елиминира като непроменено активно вещество в рамките на 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250-300 mL/min. Крайното време на полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата отказа задължението за предоставяне резултатите от проучванията с ТЕСПАДАН НСТ във всички подгрупи от педиатричната популация с есенциална хипертония.

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и повече)
При пациенти с хипертония AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при още по-възрастни пациенти (≥ 75 години), в сравнение с по-младата възрастова група (вижте точка 4.2).
Това може поне отчасти да се дължи на средното понижаване на бъбречната функция в тази група пациенти. Препоръчваният дозов режим при пациентите в старческа възраст, обаче, е същият, въпреки че е необходимо повишено внимание при повишаване на дозата.

Времето за достигане на максималните плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Налице е тенденция за понижаване на клирънса на амлодипин, което води до нарастване на AUC и на времето на полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и на времето на полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакванията за пациентите в тази възрастова група в това проучване (вижте т. 4.4).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е редуциран както при здрави, така и при пациенти с хипертония в старческа възраст в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречно увреждане AUC на олмесартан в равновесно състояние нараства с 62%, 82% и 179% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, съответно, в сравнение със здрави контроли (вижте точки 4.2 и 4.4). Фармакокинетиката на олмесартан медоксомил при пациенти, които провеждат хемодиализа, не е изследвана.

Амлодипин екстензивно се метаболизира до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено в урината. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане. При тези пациенти, амлодипин може да се прилага в обичайната доза. Амлодипин не се диализира.

Времето на полуживот на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане
След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са с 6% и 65% по-високи съответно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, отколкото при съответстващите им съгласувани здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2ри час след приема при здрави лица, при пациенти с леко чернодробно увреждане и при пациенти с умерено чернодробно увреждане е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е около 65% по-висока отколкото при съответстващите здрави контроли. Средните C_{max} нива на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2 и 4.4).

Наличните са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Клирънсът на амлодипин се понижава и времето на полуживот се удължава при пациенти с увредена чернодробна функция, което води до нарастване на AUC с приблизително 40% – 60% (вижте точки 4.2 и 4.4).

Чернодробното увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Олмесартан медоксомил/амлодипин/ хидрохлоротиазид комбинация

Проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове демонстрира, че комбинираното приложение на олмесартан медоксомил, амлодипин и хидрохлоротиазид не усилва някоя от съобщените преди това и съществуващи токсичности на отделните съставки и не причинява каквато и да било нова токсичност, както и не се наблюдават синергични от токсикологична гледна точка ефекти.
Не са провеждани допълнителни изпитвания за мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност за ТЕСПАДАН НСТ.

Олмесартан медоксомил

В проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил показва подобни ефекти, както AT_1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори: повишени нива на нитроген кръвна урея (BUN) и креатинин, намаляване на теглото на сърцето, намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), хистологични показатели за бъбречно увреждане (регенеративна лезия на бъбречния епител, удебеляване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил, също са се появили в предклинични проучвания за други AT_1 рецепторни антагонисти и ACE инхибитори и може да бъдат намалени при едновременно перорално приложение на натриев хлорид.
Подобно на други AT_1 рецепторни антагонисти олмесартан медоксомил повишава случаите на хромозомна чупливост в клетъчни култури *in vitro*, но не *in vivo*. Като цяло данните от програми за изследвания за обща генотоксичност предполагат, че олмесартан е малко вероятно да прояви генотоксични ефекти при клинично приложение. Олмесартан не е канцерогенен при плъхове или трансгенни мишки.

В репродуктивни проучвания при плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на други ангиотензин II антагонисти преживяемостта на поколението е намалена и е наблюдавана пелвична дилатация на бъбреците след експозиция на майките по време на късна бременност и кърмене. При зайци няма данни за фетотоксични ефекти.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавяне на раждането, увеличена продължителност на раждането и понижена преживяемост на потомството при дозировка около 50 пъти по-висока от препоръчителната дози при хора на база съотношението mg/kg.

Увреждане на фертилитета
Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg на базата на съотношението mg/m2). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

хора на базата на съотношението mg/kg, са установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

Канцерогенност, мутагенност
Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин при прием за две години, при концентрация изчислена да осигури нива на дневна доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно не показват доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на съотношението mg/m2, а за плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не за плъхове. Мутагенни проучвания показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

*На базата на тегло на пациент 50 kg

Хидрохлоротиазид

Проучвания с хидрохлоротиазид показват неоднозначни доказателства за генотоксичен и канцерогенен ефект при някои експериментални модели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
- Царевично нишесте, прежелатинизирано
- Микрокристална целулоза
- Силициев диоксид, колоиден безводен
- Кроскармелоза натрий
- Магнезиев стеарат

Филмирано покритие
- Поливинилов алкохол
- Макрогол 3350
- Талк
- Титанов диоксид (Е 171)
- Железен (III) оксид жълт (Е 172)
- Железен (III) оксид червен (Е 172) (само във филмирани таблетки 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg)
- Железен (II, III) оксид черен (Е 172) (само във филмирани таблетки 20 mg/5 mg/12,5 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ламиниран полиамид/алуминий/поливинил хлорид/алуминиев блистер.

Опаковки от 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 и 10 x 30 филмирани таблетки в блистери.
10x1, 50x1 и 500x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

30 ml HDPE-бутилки с полипропиленова капачка, защитена от отваряне от деца, обвита с вътрешно уплътнение и силициев гел сушител.
Опаковки от 7 и 30 филмирани таблетки.

60 ml HDPE-бутилки с полипропиленова капачка, защитена от отваряне от деца, обвита с вътрешно уплътнение и силициев гел сушител.
Опаковки от 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ТЕСПАДАН НСТ 20 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20110282
ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20110283
ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20110284
ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки: 20110285
ТЕСПАДАН НСТ 40 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки: 20110286

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

Дата на първо разрешаване: 03. 05. 2011 г.
Дата на последно подновяване: 05.01.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2023

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ