ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта (Приложение 1)
Към Рег. № 20190261
Разрешение №
BG/MA/MP - 68722 / 07-04-2025
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Равентон 80 mg/5 mg таблетки
Raventon 80 mg/5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 5 mg амплодипин (amlodipine) (под формата на амлодипинов безилат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: натрий
Всяка таблетка съдържа 3,86 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Двойноизпъкнали, продълговати (14,7-15,3 mm x 7,0–7,6 mm), двуслойни таблетки, бели до почти бели от едната страна и розови от другата, допустими са малки петънца от розовата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

Допълваща терапия
Равентон 80 mg/5 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не се повлиява адекватно при самостоятелно лечение с амлодипин 40 mg /5 mg.

Заместителна терапия
Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Равентон, които съдържат същите компоненти със същите дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка на ден.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин на ден. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Допълваща терапия
Равентон 80 mg/5 mg таблетки могат да се прилагат при пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира адекватно само с амлодипин 40 mg /5 mg.

Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната лекарствена комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната лекарствена комбинация.

Пациентите, приемащи 10 mg амлодипин, при които възникват доза-зависими нежелани реакции, като едем, могат да преминат на терапия с Равентон 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

Заместителна терапия
Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Равентон, съдържащи същите компоненти, със същите дози в една таблетка.

Старческа възраст (> 65 years)
При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.
При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане
Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва приемането на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин не се диализира, а телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира (вж. също точка 4.4).
Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане..

Чернодробно увреждане
Равентон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).
При пациенти с лека до умерена чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан, дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

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

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

4.3 Противопоказания

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
2

- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Чернодробно увреждане
Телмисартан се екскретира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни заболявания на жлъчката или чернодробно увреждане може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата. Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се употребява с повишено внимание.

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

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек
Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Амлодипин не се диализира, а телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия
При пациенти, с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане. може да възникне симптоматична хипотония, особено след прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложено интравенозно вливане на физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане, лечението може да бъде продължено.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероноват асистема (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително тежко бъбречно увреждане). Поради това не се препоръчва

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

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

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

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

Нестабилна стенокардия,остър инфаркт на миокарда
Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или до края на първия месец след претърпян инфаркт на миокарда.

Пациенти със сърдечна недостатъчност
В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.
Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

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

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

Хиперкалиемия
Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалемия. Хиперкалемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на

съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи състояния

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

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

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

<u>Пациенти в старческа възраст</u>
При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

<u>Исхемична болест на сърцето</u>
Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт..

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

<u>Взаимодействия, свързани с комбинацията</u>
Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.

<u>Да се вземе предвид при съпътстваща употреба</u>

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * ПРИЛОЖЕНИЕ БЪЛГАРИЯ *

Кортикостероиди (за системно приложение)
Намаляване на антихипертензивния ефект.

Взаимодействия, свързани с телмисартан

Не се препоръчва съпътстваща терапия

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

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

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

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

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

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

Да се вземе под внимение при съпътстваща употреба

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Инхибитори на CYP3A4
Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната транслация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

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

Дантролен (инфузия)
При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

Грейпфрут и сок от грейпфрут
Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до увеличаване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

Да се вземе под внимение при съпътстваща употреба

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

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

Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)
mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Симвастатин
Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличение на нивата на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се намали дозата симвастатин до 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Налични са ограничени данни относно употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са извършвани изпитвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

Телмисартан

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни блокери по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторн блокери е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни са показали наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

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

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

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

Кърмене
Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.
Поради това, че не е налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; необходимо е да се обрисъпи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет
Не са налични данни от контролирани клинични изпитвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни изпитвания за репродуктивна токсичност с комбинацията телмисартан-амлодипин.
В предклинични изпитвания не са наблюдавани въздействия на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.
При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия, понякога може да настъпи синкоп, сънливост, замайване или световъртеж (вж. точка 4.8). При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне и сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Равентон, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Табличен вид на нежеланите лекарствени реакции
Безопасността и поносимостта на Равентон са оценени в 5 контролирани клинични изпитвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин..

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

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

Системо-органен клас	**Равентон**	**Телмисартан**	**Амлодипин**
Инфекции и инфестации			
Нечести		инфекции на горните дихателни пътища, вкл. фарингит и синузит,	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

		инфекции на пикочните пътища, вкл. цистит	
Редки	цистит	сепсис, включително с летален изход[1]	
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Нечести		анемия	
Редки		тромбоцитопения, еозинофилия	
Много редки			левкоцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			
Редки		свръхчувствител- ност, анафилактична реакция	
Много редки			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето			
Нечести		хиперкалиемия	
Редки		хипогликемия (при пациенти с диабет), хипонатриемия	
Много редки			хипергликемия
Психични нарушения			
Нечести			промяна на настроението
Редки	депресия, безпокойство, безсъние		обърканост
Нарушения на нервната система			
Чести	замаяност		
Нечести	сънливост, мигрена, главоболие, парестезия		
Редки	синкоп, периферна невропатия, хипестезия, дисгеузия, тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром хипертония
Зрителни нарушения			
Чести			зрителни смущения (включително диплопия)
Нечести			нарушение на зрението
Редки		зрителни смущения	
Нарушения на ухото и лабиринта			
Нечести	световъртеж		тинитус
Нарушения на сърцето			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, камерна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

			тахикардия, предсърдно мъждене
Съдови нарушения			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест[3]		
Стомашно-чревни нарушения			
Чести			промяна в ритъма на изхождане (включително диария и запек)
Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота в устата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
Хепатобилиарни нарушения			
Редки		нарушена чернодробна фукция, чернодробни нарушения[2]	
Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	алопеция, пурпура, депигментация на кожата, хиперхидроза
Редки	екзема, еритема, обрив	ангиоедем (включително с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария	
Много редки			ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност
С неизвестна честота			токсична епидермална некролиза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Чести			подуване на глезените
Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болки в крайниците (болки в краката)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Нечести		бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Чести	периферен едем		
Нечести	астения, гръдна болка, умора, едем		болка
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
Изследвания			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
Редки	увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

[1]: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм
[2]: В повечето случаи патологична чернодробна функция/чернодробни нарушения, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.
[3]: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициални белодробни болести (най-често интерстициална и еозинофилна пневмония)

Описание на избрани нежелани реакции:

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

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

Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Лечение
Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или лаваж на стомаха. В случаи на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.
Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб и с повдигнати крайници, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение. Интравенозно вливане на калциев глюконат може да бъде ефективно за преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин. Амлодипин не се диализира, а телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи на ренин-ангиотензиновата система, блокери на ангиотензин II рецептори (ARBs), блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Телмисартан/амлодипин съчетава две антихипертензивни съставки с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертензия: ангиотензин II рецепторен блокер, телмисартан, и дихидропиридинов блокер на калциевите канали, амлодипин.
Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент поединично.
Приемането на телмисартан/амлодипин веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане за целия 24-часов период на действие на лекарствената доза.

Телмисартан

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип AT_1). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT_1, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонистна AT_1 - рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT_1 – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT_2 и други по-
слабо проучени АТ- рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), който разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

При човека, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

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

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

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

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

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова болест, мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск отхиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията.Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

<u>Амлодипин</u>
Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембранния инфлукс на калциеви йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин е основано на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и, съответно, на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови локуси на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул

При пациенти с хипертензия, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов период. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приемане на амлодипин.

При пациенти с хипертензия и нормална бъбречна функция, лекарствените дози амлодипин има като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличение на нивото на гломерулна филтрация, както и ефективен отток на бъбречната плазма, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се асоциира с никакви нежелани метаболитни реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност
Базираните на хемодинамични проучвания и прояви контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не е довел до клинично влошаване, както е установено от допустимите отклонения на резултатите, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE) предназначено за изследване на пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA Class III-IV, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболеваемост със сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA III и IV, без клинични симптоми или с находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози ACE инхибитори, дигиталис, и диуретици, е установено че амлодипин няма ефект при общата смъртност, вследствие на сърдечно-съдови проблеми. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен едем.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи факториално проучване в 1461 пациенти с лека до тежка хипотензия (усреднено диастолично кръвно налягане от ≥95 до ≤119 mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Телмисартан/амлодипин има за резултат значително по-високо редуциране на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-високи нива на контрол, в сравнение със съответните монотерапии.

Телмисартан/амлодипин показва дозовосвързани понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на обхвата на лечебната доза от - 21,8/ - 16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), - 22,1/ - 18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), - 24,7/ - 20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) и - 26,4/ - 20.1 mm Hg (80 mg/10 mg). Понижението на диастоличното кръвно налягане <90 mm Hg е отчетено при 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % от пациентите, респективно. Стойностите са коригирани за началото на лечението и страната на провеждане.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1050 пациенти с умерена до тежка хипертензия (диастолично кръвно налягане, ДКН ≥100 mm Hg), 32,7 – 51,8 % са повлияват в задоволителна степен при монотерапия както от телмисартан така и от амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане с комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg, с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg, с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин 10 mg (-21,0/ -17,6 mm Hg) и са свързани със значително по-ниски нива на едема (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5 % с 80 mg/5 mg; 17,6 % с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ААИКН), извършено при група от 562 пациенти е потвърдило резултатите наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано, паралелно групово проучване, на общо 1097 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, е прилаган телмисартан/амлодипин (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или само амлодипин (5 mg или 10 mg). След 8 седмици на лечение, резултатът от всяка от комбинациите статистически е значително по-ефективна от монотерапията с амлодипин, което се изразява в понижено систолично и диастолично кръвно налягане (-13,6/ -9,4 mm Hg, -15,0/ -10,6 mm Hg със съответно 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/ -5,7 mm Hg, -11,1/ -8,0 mm Hg с амлодипин 5 mg и 10 mg. Установени са и по-високи контролни диастолични налягания, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8 % с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Процентите за поява на едема са били значително по-ниски с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (4,4 % спрямо 24.9 %, респективно).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, на общо 947 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, е прилаган телмисартан/амлодипин (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или само амлодипин (10 mg). След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения статистически е значително по-ефективно от монотерапията с амлодипин при намаляването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (- 11,1/ - 9,2 mm Hg, - 11,3/ - 9,3 mm Hg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо - 7.4/ - 6.5 mm Hg с амлодипин 10 mg) и е установена по- висока степен на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

с монотерапията (63.7 %, 66.5 % с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1 % с амлодипин 10 mg.)

В две отворени продължителни последователни проучвания проведени за период от над 6 месеца, ефектът на Телмисартан/амлодипин е продължил да трае и след завършване на изпитването. Освен това, е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от телмисартан/амлодипин 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижение на кръвното налягане, след повишаване на лекарствената доза чрез титриране до телмисартан/амлодипин 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции с телмисартан/амлодипин в програмата за клинично изпитване е била понижена при само 12,7 % от пациентите на лечение, при които са налице нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са били периферна едема и замаяност (вж. точка 4.8). Съобщените нежеланите реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите за безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-сериозни нежелани реакции. Свързаните с едема реакции (периферна едема, генерализирана едема и едема) са очаквано по-ниски при пациентите, които приемат телмисартан/амлодипин а, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. Във факториално изпитване процентите с едем са 1,3% с телмисартан/амлодипин 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % с телмисартан/амлодипин 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, и 18,4% с амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg нивата на едема са 4,4 % за 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9 % за 10 mg.

Антихипертензивният ефект на телмисартан/амлодипин е еднакъв, независимо от възраст и пол, и е еднакъв при пациенти със или без диабет.
Телмисартан/амлодипин не е проучен при група пациенти, освен тази с хипертензия.
Телмисартан е изпитан в рамките на голямо изпитване на изхода от лечението при 25 620 пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване (ONTARGET).
Амлодипин е изпитван при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирано заболяване на коронарната артерия.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с телмисартан/амлодипин а във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертензия. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на фиксираната дозова комбинация
Процентът и степента на абсорбция на телмисартан/амлодипин са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.

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

След перорално приложение на лекарствените дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приемане. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

Разпределение

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

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *Ин витро* проучванията показват, че приблизително 97.5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациентите с хипертония

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

Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити

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

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

Елиминирането на амлодипин през плазмата е двуфазово, с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10 % от амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се отделят в урината

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

Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

Педиатрична популация (възраст под18 години)
Няма данни за фармакокинетиката при педиатричната популация..

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

Старческа възраст
Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.
Времето за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и елиминационния полуживот.

Бъбречно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
18
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

Чернодробно увреждане
Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се променя при пациентите с увреждане на черния дроб. Пациентите с чернодробно увреждане са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8; 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин.

Предклиничните данни за двата компонента са посочени по-долу.

Телмисартан
При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени кръвни нива на урейния азот, и креатинин), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета, се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове, също така, се отчита и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медиирани нежелани ефекти, известни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери, се предотвратяват чрез орално приложение на солеви разтвор. И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни блокери, изглежда нямат клинична значимост.
Не е наблюдавано доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.
Няма доказателство за мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Амлодипин
Репродуктивна токсичност
Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

Нарушение на фертилитета
Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
19

на базата на mg/m^2). В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

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

*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Меглумин
Повидон (K-25)
Железен оксид, червен (E172)
Манитол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Прежелатинизирано нишесте
Царевично нишесте
Колоиден безводен силициев диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

Този продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия съдържаща 14, 28, 30, 56, 90, 98 таблетки в Aluminum/OPA/Aluminum/PVC блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
20

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190261

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

Дата на първо разрешаване: 13.11.2019
Дата на последно подновяване: 25.06.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА