ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
към Рег. № 20080196/97/98
Разрешение №
BG/MA/MP 20958-61 20-01-2026
Протокол №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки
Tespadan 20 mg/5 mg film-coated tablets

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки
Tespadan 40 mg/5 mg film-coated tablets

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Tespadan 40 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка Теспадан съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (под формата на амлодипинов безилат).

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка Теспадан съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (под формата на амлодипинов безилат).

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка Теспадан съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (под формата на амлодипин безилат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки:
Бели, кръгли, филмирани таблетки с размер 6 mm, и с надпис C73 от едната страна.

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:
Кремави, кръгли, филмирани таблетки с размер 8 mm и с надпис C75 от едната страна.

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки:
Кафеникаво-червени, кръгли, филмирани таблетки с размер 8 mm и с надпис C77 от едната страна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Теспадан е показан при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин (виж точка 4.2 и точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Теспадан е 1 таблетка дневно.

Теспадан 20 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Теспадан 40 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Теспадан 20 mg/5 mg.

Теспадан 40 mg/10 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно с Теспадан 40 mg/5 mg.

Преди да се премине към лечение с фиксирана комбинация се препоръчва постепенно титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

За удобство пациентите, получаващи олмесартан медоксомил и амлодипин като отделни таблетки, могат да преминат на лечение с таблетки Теспадан, съдържащи същата доза на отделните компоненти.

Теспадан може да се приема с или без храна.

Пациенти в старческа възраст (на/над 65 години)

При пациентите в старческа възраст по принцип не е необходимо коригиране на препоръчителната доза, но трябва да се внимава при повишаване на дозата (виж точка 4.4 и 5.2). Ако е необходимо повишаване на дозата до максималната от 40 mg олмесартан медоксомил, артериалното налягане трябва стриктно да се проследява.

Бъбречно увреждане

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20–60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно поради ограничения опит с по-високи дози в тази група пациенти. Приложението на Теспадан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) не се препоръчва (виж 4.4, 5.2).
При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване нивата на калия и креатинина.

Чернодробно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Теспадан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (виж точки 4.4, 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно, а максималната доза не трябва да превишава 20 mg еднократно дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства, се препоръчва стриктно следене на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит за приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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 при тези пациенти Теспадан трябва да се прилага с повишено внимание. Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с нарушена чернодробна функция. Приложението на Теспадан при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (виж точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при приложение на Теспадан при деца и юноши под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение:
Таблетката трябва да се погълне с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време всеки ден.

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 на бременността (виж точка 4.4 и 4.6).

Тежка чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция (виж точка 5.2).

Едновременната употреба на Теспадан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или дефицит на натрий:
При пациенти, които имат хиповолемия и/или дефицит на натрий в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчват се корекция на това състояние преди приложението на Теспадан или внимателно медицинско наблюдение в началото на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Други състояния, при които има стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:
При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, като ангиотензин II рецепторни антагонисти, се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност.

Реноваскуларна хипертония:
Налице е повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия 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 се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодичното проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Приложението на Теспадан не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) (виж точки 4.2, 5.2). Няма опит с приложението на Теспадан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация или при пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане (напр. 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 към амлодипин и олмесартан медоксомил е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (виж точка 5.2). Необходимо е повишено внимание, когато Теспадан се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (виж точка 4.2). При пациенти с нарушена чернодробна функция, приложението на амлодипин трябва да се започне с по-ниската доза от дозовия интервал и трябва да се прилага с внимание при началното лечение и при повишаване на дозата. Приложението на Теспадан при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (виж точка 4.3).

Хиперкалиемия:
Както и при други ангиотензин II антагонисти и АСЕ-инхибитори, в хода на лечението може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност (виж точка 4.5). Препоръчва се стриктно проследяване на нивата на серумния калий при пациенти, изложени на риск.
Съпътстващо употреба на добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (хепарин и т.н.) трябва да се осъществява с повишено внимание и по-често проследяване на нивата на калия.

Литий:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, съпътстващото приложение на Теспадан и литий не се препоръчва (виж точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:
Поради наличието на амлодипин в състава на Теспадан, както при всички вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или 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 не се препоръчва.

Сърдечна недостатъчност:
При предразположени лица могат да се очакват промени в бъбречната функция като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да е зависима 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 (NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин, отколкото в плацебо групата (виж точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се прилагат 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).

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти [включително олмесартан] (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 олмесартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Расови особености:
Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващият артериалното налягане ефектът на Теспадан може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при чернокожи пациенти с повишено кръвно налягане.

Пациенти в старческа възраст
При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се повишава с внимание (виж точка 4.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Бременност:
По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонист. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не е напълно необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни лекарства, които са с установен профил на безопасност при приложение по време на бременност. При установяване на бременност лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно преустановено и при необходимост трябва да се започне алтернативно лечение (виж точки 4.3 и 4.6).

Други:
Както при всяко антихипертензивно лекарство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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

Потенциални взаимодействия, свързани с комбинацията Теспадан:

Да се вземе под внимание при едновременно приложение

Други антихипертензивни лекарства:
Понижаващият артериалното налягане ефект на Теспадан може да се усили при съпътстващо приложение на други антихипертензивни лекарствени продукти (напр. алфа-блокери, диуретици).

Вероятни взаимодействия, свързани с олмесартан медоксомил, влизащ в състава на Теспадан:

Не се препоръчва едновременно приложение

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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 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, повлияващи нивата на калия:
Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин, АСЕ-инхибитори) може да доведе до повишаване на серумните нива на калия (виж точка 4.4). В случай че в комбинация с Теспадан се предписват лекарствени продукти, които повлияват серумните нива на калия, се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

Литий:
Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават в хода на съпътстващото приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко с ангиотензин II антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващото приложение на Теспадан и литий (виж точка 4.4). В случай, че едновременното приложение на Теспадан и литий е необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременно приложение, изискващо повишено внимание

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), включващи селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС:
Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Още повече, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция и може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на такова съпътстващо лечение, а също така и достатъчна хидратация на пациента.

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 педвид (вижте точка 5.2).

Допълнителна информация

След лечение с антиациди (алуминиево-магнезиев хидроксид), се наблюдава леко понижаване на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин. Едновременното приложение на олмесартан медоксомил и правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на всеки от компонентите при здрави лица.

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

Потенциални взаимодействия, свързани с амлодипин, влизащ в състава на Теспадан:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори:
Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолни противогъбични лекарства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на амлодипиновата експозиция. Клиничното значение на 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 бионаличността може да се увеличи при някои пациенти, което ще доведе до увеличаване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална вентрикуларна фибрилация и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположен към злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на намаляване на кръвното налягане на амлодипин се наслагват към ефектите на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличаване на експозицията към симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичния ефект на такролимус, прилагането на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, налага наблюдение на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато това е съобразно.

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 прочуване на бъбречно трансплантирани пациенти е наблюдавано средно 40% увеличение на минималните нива на циклоспорин, когато е използван едновременно с амлодипин. Едновременното приложение на Теспадан с циклоспорин може да повиши експозицията към циклоспорин. При едновременната им употреба трябва да се мониторират нивата на циклоспорин и при необходимост да се редуцира дозата му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност (виж точка 4.3)
Няма данни относно приложението на Теспадан при бременни пациентки. Не са провеждани проучвания с Теспадан за репродуктивна токсичност при животни.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Теспадан)

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти е противопоказано през 2ри и 3ти триместър на бременността (виж точка 4.3. и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; слабо повишаване на риска, обаче, не може да се изключи. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II антагонисти, сходен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонисти се счита за изключително важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при приложение при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Известно е, че експозиция на лечение с ангиотензин II антагонисти по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3).
Ако експозицията към ангиотензин II антагонисти започне от втори триместър, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбреци и череп. Кърмачета, чиито майки приемат ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат редовно проследявани за настъпване на хипотония (виж точка 4.3 и 4.4).

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

Данните от ограничен брой бременности, при които се е прилагало амлодипин, не показват, че амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори имат увреждащ ефект върху здравето на фетуса. Може, обаче, да има риск от протрахиране на раждане.

Следователно Теспадан не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността (виж точка 4.3 и 4.4).

Кърмене
Олмесартан се екскретира в кърмата при плъхове. Не е ясно, 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.
По време на кърмене употребата на Теспадан не се препоръчва и за предпочитане е друго лечение с по-добре доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено ако детето е новородено или е родено преждевременно .

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Теспадан може минимално или умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Замаяност, главоболие, гадене или умора може да възникнат понякога при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реагиране. Препоръчва се внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Теспадан:

Най-често докладваните нежелани реакции при употребата на Теспадан са периферен оток (11,3%), главоболие (5,3%) и замаяност (4,5%).

Нежеланите лекарствени реакции при употребата на Теспадан от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади са обобщени в таблиците по-долу, както и нежелани лекарствени реакции на отделните компоненти олмесартан медоксомил и амлодипин, въз основа на профила на безопасност на тези вещества.

Следващите термини се използват с цел да се класифицира изявата на нежелани лекарствени реакции:
Много чести (≥1/10)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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)

Системно-органна класификация по MeDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Комбинация Олмесартан/ Амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения			Много редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция/лекарствена свръхчувствителност	Редки		Много редки
	Анафилактична реакция		Нечести	
Нарушение на метаболизма и храненето	Хипергликемия			Много редки
	Хиперкалиемия	Нечести	Редки	
	Хипертриглицеридемия		Чести	
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Безсъние			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Понижено либидо	Нечести		
	Промяна в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгезия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Хипертония			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезии	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Замаяност в изправено положение	Нечести		
	Нарушения на съня			Нечести
	Сънливост			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
Нарушения на очите	Нарушения в зрението (включително диплопия)			Чести
Нарушения на ухото	Тинитус			Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

и лабиринта	Вертиго	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (включително влошаване на ангина пекторис)
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитация	Нечести		Чести
	Тахикардия	Нечести		
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка		Чести	Чести
	Променена чревна функция (включително диария или запек)			Чести
	Запек	Нечести		
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроентерит		Чести	
	Гингивална хиперплазия			Много редки
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
	Интестинален ангиоедем		Редки	
	Шпру-подобна ентеропатия (вижте точка 4.4)		Много редки	
Хепато-билиарни нарушения	Повишени нива на чернодробните ензими		Чести	Много редки (често последвани от холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Нечести
	Ангионевротичен едем		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	
	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантем		Нечести	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			Много редки
	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Оток на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промяна в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезена			Чести
	Артралгия			Нечести
	Артрит		Чести	
	Болка в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести		
	Костна болка		Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Нарушения в уринирането			Нечести
	Никтурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекции на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Еректилна дисфункция/ импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	Чести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Умора	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Обща слабост		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Периферен оток	Чести	Чести	
	Оток с тестовата консистенция	Чести		
Изследвания	Повишени стойности на креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишени стойности на креатинин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	Повишени нива на пикочна киселина	Нечести		
	Повишени нива на гама глутамил трансфераза	Нечести		
	Понижаване на телесното тегло			Нечести
	Повишаване на телесното тегло			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.

Съобщават се единични случаи на рабдомиолиза във времева връзка с приема на рецепторни блокери на ангиотензин II. Съобщавани са единични случаи на екстрапирамидален синдром при пациенти, лекувани с амлодипин.

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:
Няма опит с предозиране на Теспадан. Най-вероятните ефекти на предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да настъпи в случай че има парасимпатикусова (вагусова) стимулация. Може да се очаква, че предозиране с амлодипин ще доведе до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално дълготрайна системна хипотония достигаща и включваща 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.

Лечение:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В случай че таблетките са приети скоро, може да се направи стомашна промивка. При здрави лица приложението на активен въглен незабавно или до два часа след приема на амлодипин е показало, че значимо понижава абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, произлизаща от предозиране с Теспадан, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулиращия обем и диурезата. За възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане би могъл да помогне вазоконстриктор при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза при преодоляване на ефекта на блокадата на калциевите канали.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата няма да бъде от полза. Способността на олмесартан да се диализира не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти и блокери на калциевите канали, АТС код C09DB02.

Механизъм на действие

Теспадан е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил, и блокер на калциевите канали, амлодипинов безилат. Комбинацията на тези активни вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки компонент поотделно.

Клинична ефективност и безопасност

Теспадан

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано с факториален дизайн проучване при 1940 пациенти (71% пациенти от кавказката раса и 29% пациенти не от кавказката раса), лечението с всяка комбинирана доза Теспадан води до значимо по-голямо понижаване на диастолното и систолното артериално налягане в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средното изменение на систолното/диастолното артериално налягане е дозо-зависимо: -24/-14 mmHg (комбинация 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация 40 mg/5 mg) и -30/-19 mmHg (комбинацията 40 mg/10 mg).
Теспадан 40 mg/5 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо Теспадан 20 mg/5 mg. По сходен начин Теспадан 40 mg/10 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 4,7/3,5 mmHg спрямо Теспадан 40 mg/5 mg.
Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациентите с диабет) е 42,5%, 51,0% и 49,1% за съответно Теспадан 20 mg/5 mg, 40 mg/ 5 mg и 40 mg/10 mg.
По-голямата част от антихипертензивния ефект на Теспадан като цяло се достига в първите 2 седмици от лечението.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността на прибавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане е с недостатъчен контрол след 8-седмична монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил. При пациенти, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, средното систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -10,6/ -7,8 mmHg след последващите 8

седмици. Прибавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,2/-10,6 mmHg (p = 0,0006).
Процентът на пациентите, които достигат прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg при пациенти без диабет и <130/80 mmHg при пациенти с диабет) е 44,5% за комбинацията 20 mg/5 mg в сравнение с 28,5% за 20 mg олмесартан медоксомил.

Последващо проучване оценява прибавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказката раса, чието артериално налягане не се контролира достатъчно след 8-седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.
При пациенти, които продължават да приемат само 5 mg амлодипин систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -9,9/ -5,7 mmHg през следващите 8 седмици. Прибавянето на 20 mg олмесартан медоксомил води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -15,3/-9,3 mmHg и прибавянето на 40 mg олмесартан медоксомил води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с -16,7/-9,5 mmHg (p < 0,0001).
Процентът на пациентите, достигащи прицелното артериално налягане (<140/90 mmHg за пациенти без диабет и <130/80 mmHg за пациентите с диабет) е 29,9% за групата, която продължава да приема само 5 mg амлодипин, 53,5% за Теспадан 20 mg/5 mg и 50,5% за Теспадан 40 mg/5 mg.

Рандомизирани данни при пациенти с неконтролирана артериална хипертония, сравняващи приложението на средна доза комбинирана терапия с Теспадан спрямо повишаването до най-високата доза монотерапия с амлодипин или олмесартан, не са налични.

Трите проведени проучвания потвърждават, че понижаващият артериалното налягане ефект на Теспадан еднократно дневно се поддържа през 24-часовия дозов интервал с trough-to-peak съотношения от 71% до 82% за систолния и диастолния отговор и с 24-часова ефективност, потвърдена посредством амбулаторно мониториране на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект на Теспадан е сходен независимо от възрастта и пола и е сходен при пациенти с или без диабет.

В две отворени, нерандомизирани, удължени проучвания трайната ефикасност при приложение на Теспадан 40 mg/5 mg се демонстрира на първата година за 49-67% от пациентите.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Теспадан)

Веществото олмесартан медоксомил в състава на Теспадан е селективен ангиотензин II тип 1 (AT1) рецепторен антагонист. Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активен метаболит олмесартан. Ангиотензин II е главния вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин II включват вазоконстрикция, стимулация на синтеза и освобождаването на алдостерон, стимулиране на сърцето и на бъбречната реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторния и алдостерон-секретиращия ефект на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му към рецептора на AT1 в тъканите, включително съдовата гладка мускулатура и надбъбречните жлези. Действието на олмесартан е независимо от източника или начина на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на рецепторите на ангиотензин II (AT1) от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и известно понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибаунд хипертония след бързо преустановяване на лечението.

След еднократно дневно приложение при пациенти с хипертония, олмесартан медоксомил води до ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане през 24-часовия дозов интервал.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Еднократното дневно дозиране води до сходно понижаване на артериалното налягане както и двукратното дневно дозиране при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериално налягане се достига за 8 седмици след започване на лечението, въпреки че значителна част от понижаващия артериалното налягане ефект вече се наблюдава след 2-седмично лечение.

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

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.

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 АСЕ 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.

Амлодипин (активно вещество в Теспадан)

Веществото амлодипин в състава на Теспадан е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони през волтаж-зависимите L-тип канали в сърцето и гладките мускули. Експерименталните данни посочват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите свързващи места. Амлодипин е сравнително вазоселективен, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение със

сърдечните мускулни клетки. Антихипертензивният ефект на амлодипин произлиза от директния релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферната резистентност и по този начин на артериалното налягане.

При пациенти с хипертония, амлодипин причинява дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония при приложение на първата доза, на тахифилаксия при продължително лечение или за рибаунд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежащо, седящо и изправено положение. Хроничното приложение на амлодипин не се свързва със значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтични дози амлодипин понижават бъбречната съдова резистентност и повишават скоростта на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен плазмоток без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

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, е установено, че амлодипин не причинява никакво клинично влошаване, оценено посредством издръжливостта на физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE), с дизайн за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност с III-IV клас по NYHA , които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и болестност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност III и IV клас по NYHA без клинични симптоми или обективни данни за подлежаща исхемична болест, при постоянни дози от ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин не оказва влияние върху общата или сърдечната смъртност. В същата популация, амлодипин се асоциира с повишена честота на съобщенията за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаващата се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Проучване за лечение за превенция на сърдечни инциденти (ALLHAT)
Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболеваемост - смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT, проучване за антихипертензивно и липидопонижаващо 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 терапии 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% спрямо 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).

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 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Теспадан

След перорален прием на Теспадан, максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно на 1,5–2 час и на 6–8 час. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества на Теспадан са еквивалентни на скоростта и степента на абсорбция, последващи приема на двата компонента като отделни таблетки. Храната не повлиява бионаличността на олмесартан и амлодипин от Теспадан.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Теспадан)

Абсорбция и разпределение:

Олмесартан медоксомил е предлекарство. Той бързо се конвертира до фармакологично активен метаболит олмесартан от естерази в чревната лигавица и в порталния кръвоток посредством абсорбция в стомашно-чревния тракт. В плазмата или секретите не се установява интактен олмесартан медоксомил или интактна странична верига на частта медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетната форма е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорален прием на олмесартан медоксомил и плазмените концентрации на олмесартан се повишават приблизително линейно с повишаващи се еднократни перорални дози, достигащи около 80 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и поради това олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими различия, свързани с пола, по отношение на фармакокинетиката.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%), но възможността за клинично значими взаимодействия, свързани с конкуриране за свързващите места с плазмените протеини между олмесартан и други едновременно прилагани активни вещества, които се свързват във висока степен 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 пренебрежимо малко. Средният обем на разпределение след интравенозно дозиране е нисък (16-29 l).

Биотрансформация и елиминиране:

Общият плазмен клирънс на олмесартан по принцип е 1,3 l/час (CV, 19%) и е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/час). След прилагане на единична перорална доза с белязан с 14C-олмесартан медоксомил, 10%–16% от приложената радиоактивност се екскретира в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата) и остатъка от установената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез чернодробно-жлъчна екскреция (около 60%). Цялата остатъчна радиоактивност се установява като олмесартан. Не се установява друг значим метаболит. Ентеро-хепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретират по жлъчен път, приложението при пациенти с обструкция на жлъчните пътища е противопоказано (виж точка 4.3).

Крайният полуживот на елиминиране на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесно състояние се достига след първите няколко дози и не се наблюдава последващо акумулиране след 14-дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5–0,7 l/час 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 Cmax и 39% намаляване на AUC на олмесартан. По-слаб ефект се наблюдава, съответно 4% и 15% намаляване на Cmax 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 (активно вещество на Теспадан)

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:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Крайният 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% изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни вещества на Теспадан)

Специални популации

Педиатрична популация (на възраст под 18 години):

При деца липсват фармакокинетични данни.

Пациенти в старческа възраст (на/над 65-годишна възраст):

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 44% при много възрастни пациенти (≥75 годишна възраст) в сравнение с по-младата възрастова група (виж точка 4.2). Това може да бъде поне донякъде свързано със средно понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръчваният дозов режим за пациенти в старческа възраст, обаче, е същия, въпреки че е необходимо повишено внимание, когато се повишава дозата.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е едно и също при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин може да се понижи в резултат на увеличаване на AUC и на полуживота на елиминиране при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на полуживота на елиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са очаквани за възрастовата група в това проучване (виж точка 4.4).

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здравите контроли (виж точки 4.2, 4.4).

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

Чернодробно увреждане:

След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са 6% и 65% по-високи съответно при пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан 2 часа 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 повтарящо се дозиране при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е приблизително 65% по-високо от съответните здрави контроли. Средните C_{max} нива на олмесартан са сходни при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави лица. Олмесартан медоксомил не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точки 4.2, 4.4).

Налични са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Клирънсът на амлодипин е понижен и полуживотът е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, което води до повишаване на AUC приблизително 40%-60% (виж точки 4.2, 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на неклиничния профил на токсичност на всяка от съставките не се очаква усилване на токсичността за комбинацията, тъй като всяко вещество има различни прицелни органи, т.е. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

В 3-месечно проучване за токсичност на повтарящи се дози на перорално прилагана комбинация на олмесартан медоксомил /амлодипин при плъхове се наблюдават следните нарушения: понижаване на показателите на червените кръвни клетки и промени в бъбреците, като и двете могат да бъдат причинени от веществото олмесартан медоксомил; изменения в червата (дилатация на лумена и дифузно уплътняване на мукозата на илеума и колона), надбъбречни жлези (хипертрофия на гломерулярните кортикални клетки и вакуолизация на фасцикулярните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите на млечните жлези, което може да бъде причинено от веществото амлодипин. Тези промени не усилват нито една от съобщената преди това и съществуваща токсичност на отделните компоненти, нито причинява нова токсичност и не се наблюдават токсикологично синергични ефекти.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Теспадан)

При проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил показва сходни ефекти на другите АТ1 рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори: повишена кръвна урея (BUN) и креатинин; понижаване теглото на сърцето; понижаване показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции причинени от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил също така настъпват в предклиничните проучвания за други АТ1 рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и могат да бъдат намалени посредством съпътстващо перорално приложение на натриев хлорид. И при двата вида се наблюдават повишена плазмена ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломерулярните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа АСЕ-инхибитори и други АТ1 рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както и другите АТ1 рецепторни антагонисти е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните накъсвания в клетъчни култури *in vitro*. Не се наблюдават съответни ефекти в няколко *in vivo* проучвания, в които се прилага олмесартан медоксомил в много високи перорални дози достигащи 2000 mg/kg. Цялостните данни от разширената програма за изследване на генотоксичност предполагат, че е много малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинично приложение.
Олмесартан медоксомил не показва канцерогенност в 2-годишно проучване при плъхове нито в две 6-месечни проучвания за канцерогенност при трансгенни мишки.

В репродуктивни проучвания при плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма данни за тератогенен ефект. Подобно на другите ангиотензин II антагонисти, преживяемостта на поколението е намалена след експозиция на олмесартан медоксомил и се наблюдава тазова дилатация на бъбреците след експозиция на майките в късна бременност и по време на кърмене. Подобно на другите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е показал, че е по-токсичен за бременни зайци, отколкото за бременни плъхове. Въпреки това няма данни за фетотоксичен ефект.

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 на базата съотношението на 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 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

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

Обвивка на таблетката:
Поливинилов алкохол
Макрогол 3350
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен (III) оксид жълт (E172) (само филмирани таблетки Теспадан 40 mg/ 5 mg и 40 mg/10 mg)
Железен (III) оксид червен (E172) (само филмирани таблетки Теспадан 40 mg/ 10 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Алуминий/PVC/Алуминиев блистер.

Размер на опаковките: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 и 10 x 30 филмирани таблетки в блистери.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

10x1, 50x1 и 500x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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 20 mg/5 mg филмирани таблетки: 20080196

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки: 20080197

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки: 20080198

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

Дата на първо разрешаване: 14.10.2008 г.
Дата на последно подновяване: 14.10.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2025

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *