



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Tespadan 20 mg/5 mg film-coated tablets

Tespadan 40 mg/5 mg film-coated tablets

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 и 5 mg амлодипин (под формата на амлодипинов безилат).

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка Теспадан съдържа 40 mg олмесартан медоксомил и 5 mg амлодипин (под формата на амлодипинов безилат).

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка Теспадан съдържа 40 mg олмесартан медоксомил и 10 mg амлодипин (под формата на амлодипин безилат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки:

Бели, кръгли, филмирани таблетки с надпис С73 от едната страна.

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:

Кремави, кръгли, филмирани таблетки с надпис С75 от едната страна.

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки:

Кафяво-червени, кръгли, филмирани таблетки с надпис С77 от едната страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Теспадан е показан при 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

Възрастни

Препоръчаната доза на Теспадан е 1 таблетка дневно.

Теспадан 20 mg/5 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно със самостоятелно приложени 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 достатъчно с Теспадан 20 mg/5 mg.

Теспадан 40 mg/10 mg може да бъде приложен при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно 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, мога да преминат на лечение с таблетки Теспадан съдържащи същата доза на отделните вещества.

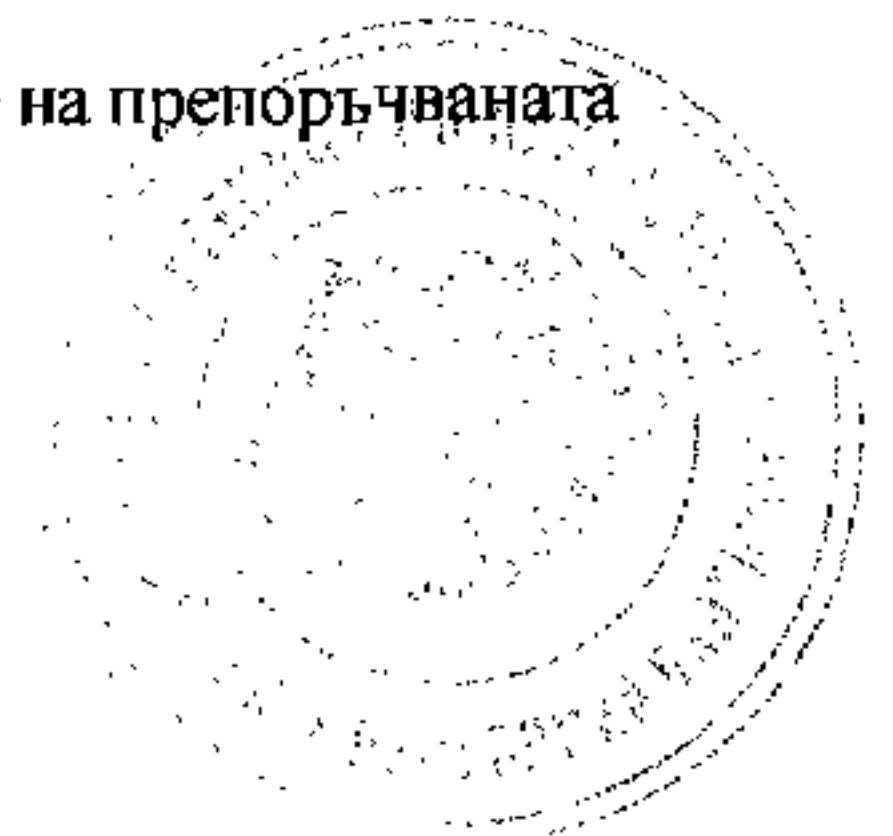
Начин на приложение:

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.

Теспадан може да се приема с или без храна.

Пациенти в напреднала възраст (на възраст на или над 65 години)

При пациентите в напреднала възраст като цяло не е необходимо коригиране на препоръчаната доза (виж точка 5.2).



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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

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 първоначална 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 препарати, се препоръчва стриктно следене на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит за приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увреждане на черния дроб.

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция и препоръки относно дозировката не са установени. Поради тази причина при тези пациенти Теспадан трябва да се прилага с повишено внимание.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Теспадан при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност (виж точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества (виж точка 6.1).

Втори и трети триместър на бременността (виж точка 4.4 и 4.6).

Кърмене (виж точка 4.6).

Тежко изразена чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция (виж точка 5.2).



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

Поради наличието на амлодипин в състава си, Теспадан също така е противопоказан при пациенти с:

- Кардиогенен шок.
- Остър миокарден инфаркт (в първите 4 седмици).
- Нестабилна ангина пекторис.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хиповолемия или недостиг на натрий:

При пациенти, които имат хиповолемия и/или натриев дефицит в резултат на мощна диуретична терапия, ограничаване на приема на сол, диария или повръщане, може да настъпи симптоматична хипотония особено след първата доза. Препоръчват се на това състояние преди приложението на Теспадан или внимателно медицинско наблюдение в началото на лечението.

Други състояния, при които има стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон:

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон.

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).

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). Приложението на Теспадан при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (виж точка 4.3).

Хиперкалиемия:

Както и при други антагонисти на ангиотензин II и ACE – 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 от хиперкалиемия.

Съпътстващото приложение с добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повлияят



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

нивата на калия (хепарин и т.н.) трябва да се приемат с повишено внимание и при често проследяване на нивата на калия.

Литий:

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

Стеноза на аортната или митралната клапи; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: Поради наличието на амлодипин в състава на Теспадан, както при всички вазодилататори, е показано 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да е зависима от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

В дългосрочно, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас III и IV с неischemична етиология, 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 (виж точка 5.1).

Етнически разлики:

Както при всички други антагонисти на ангиотензин II понижаващия артериалното налягане, ефектът на Теспадан може да бъде в известна степен по-слаб при пациенти от черната раса в сравнение с пациенти от другите раси, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при хипертониците от черната раса.

Бременност:

По време на бременност не трябва да се започва лечение с антагонист на ангиотензин II. Освен ако продължаването на лечението с антагонист на ангиотензин II не е напълно необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативни антихипертензивни препарати, които са с установен профил на безопасно 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:



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

Както при всеки антихипертензивен препарат ексцесивното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия свързани с комбинацията Теспадан:

Да се вземе в предвид при съпътстващо приложение

Други антихипертензивни лекарства:

Понижаващия 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, влизаш в състава на Теспадан:

Не се препоръчва едновременно приложение

Лекарствени продукти повлияващи нивата на калия:

Съпътстващо 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 антагонисти на ангиотензин II. 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.

Съпътстващо приложение изискващо повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС: Когато антагонисти на ангиотензин II се прилагат едновременно с НСПВС, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Нещо повече, съпътстващото приложение на антагонисти на ангиотензин II 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.

Допълнителна информация



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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. Съпътстващото 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 Р450 ензими 1А1/2, 2А6, 2С8/9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 *in vitro* и не притежава или има минимални индуциращи ефекти върху активността на Р450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, метаболизиращи от посочените по-горе ензими на цитохром Р450.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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

Съпътстващо приложение, което изисква повишено внимание

CYP3A4 инхибитори:

Проучване при пациенти в напреднала възраст показва, че дилтиазем инхибира метаболизма на амлодипин вероятно посредством CYP3A4, тъй като плазмената концентрация на амлодипин се повишава с приблизително 50% и ефектът му се усилва. Не може да се изключи вероятността по-мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, ритонавир) да повишават плазмената концентрация на амлодипин до по-висока степен в сравнение с дилтиазем.

CYP3A4 индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, жълт кантарион):

Едновременното приложение може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Показано е клинично проследяване с възможно коригиране на дозата на амлодипин в хода на лечението с индуктори на CYP3A4 и след преустановяването им.

Силденафил: Когато амлодипин и силденафил се прилагат в комбинация, всеки препарат независимо упражнява своя собствен понижаваш артериалното налягане ефект.

Допълнителна информация:

Едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут с 10 mg амлодипин не показва значим ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин.

Едновременното приложение на амлодипин с циметидин няма значим ефект върху фармакокинетиката на амлодипин.

Едновременното приложение на амлодипин с аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на тези вещества.

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

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE-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



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

отношение на риска с антагонисти на ангиотензин II, сходен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с блокери на ангиотензиновите рецептори се счита за изключително важно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасно приложение при бременност. Когато се установи бременност лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с антагонисти на ангиотензин II по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж също точка 5.3).

Ако експозицията към антагонисти на ангиотензин II настъпи от третия триместър се препоръчва ултразвуково изследване на бъбреците и черепа. Новородени изложени на антагонисти на ангиотензин II *in utero* трябва да се проследяват редовно за настъпване на хипотония, олигурия и хиперкалиемия.

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

Данните от ограничен брой експозирани бременности не показват, че амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори имат увреждащ ефект върху здравето на фетуса. Може, обаче, да има риск от пролонгирано 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 (виж точка 4.3)

Олмесартан се екскретира в кърмата при плъхове. Не е ясно, обаче, дали олмесартан преминава в кърмата при хора. Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Сходни блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип се екскретират в кърмата. Рисковете за новородените от експозицията спрямо Теспадан в кърмата не са известни. Поради това като предпазна мярка приложението на Теспадан по време на кърмене е противопоказано. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Теспадан, като се вземе в предвид важността на Теспадан за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има в предвид, обаче, че в някои случаи при пациенти, които приемат антихипертензивно лечение, понякога могат да настъпят замаяност и умора.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Теспадан:

Безопасността на Теспадан е проследена в контролирани клинични проучвания при 2 892 пациенти, получаващи олмесартан медоксомил в комбинация с амлодипин.

Следващите термини се използват с цел да се класифицира изявата на нежелани лекарствени реакции

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

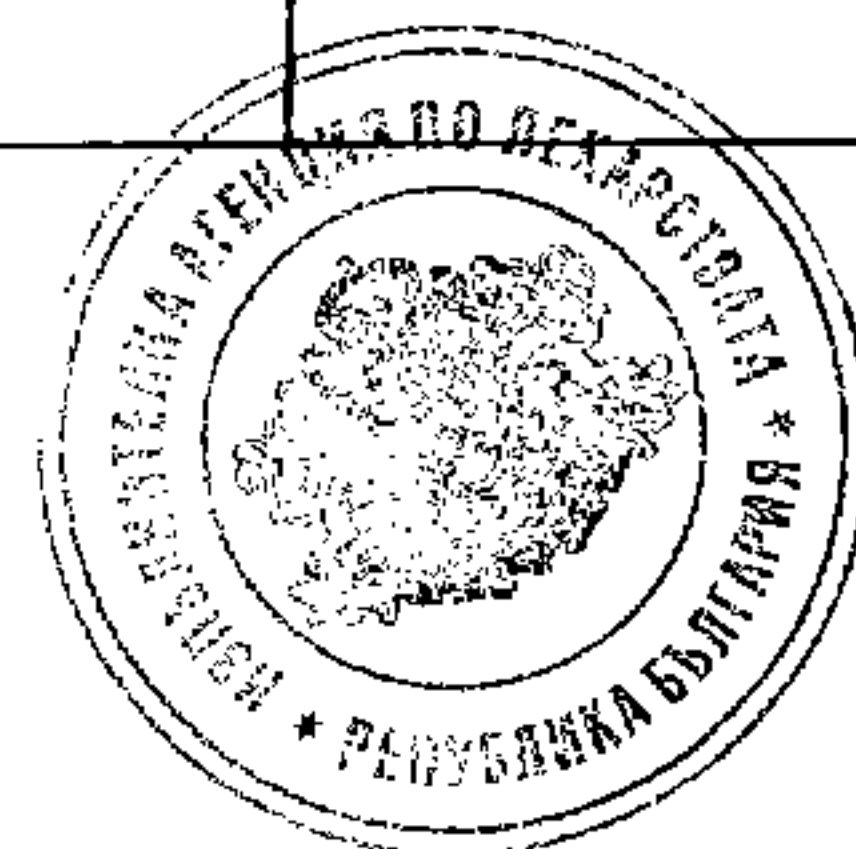
Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), не е известна (не може да се определи от наличните данни)



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

| Класове по органи и системи | Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000) |
|---|--|--|--|
| Нарушения на имунната система | | | Лекарствена свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Хиперкалиемия | |
| Психични нарушения | | Понижено либидо | |
| Нарушения на нервната система | Замаяност, главоболие | Замаяност в изправено положение, сънливост, парестезии, хипоестезии | Синкоп |
| Нарушения на ухото и вътрешното ухо | | Вертиго | |
| Сърдечни нарушения | | Палпитации, Тахикардия | |
| Съдови нарушения | | Хипотония, ортостатична хипотония | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, кашлица | |
| Стомашно-чревни нарушения | | Гадене, повръщане, диспепсия, диария, констипация, сухота в устата, болка в горната половина на корема | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Обрив | Уртикария |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | Мускулни спазми, болка в крайниците, болка в гърба | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Полакиурия | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Еректилна дисфункция | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Периферен оток, оток, оставящ трапчинки, умора | Астения | Оток на лицето |



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

| | | | |
|-------------|--|--|--|
| Изследвания | | Понижени стойности на калий в кръвта, повишени стойности на креатинина в кръвта, повишени стойности на пикочна киселина в кръвта, повишена гама-глутамил трансфераза | |
|-------------|--|--|--|



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, които са съобщени до този момент с една от отделните съставки, могат да бъдат възможни нежелани реакции на Теспадан, дори да не са наблюдавани в клинични проучвания с този продукт.

Олмесартан медоксомил (активно вещество на Теспадан)

Допълнителни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при лечение на хипертония с монотерапия с олмесартан медоксомил са както следва: ангина пекторис, бронхит, фарингит, ринит, коремна болка, гастроентерит, артрит, скелетна болка, хематурия, инфекции на пикочните пътища, болка в гърдите, грипоподобни симптоми, болка.

Допълнителни лабораторни нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания с монотерапия с олмесартан медоксомил (независимо от причинната връзка), са: повишени нива на креатинфосфокиназата, хипертриглицеридемия, повишаване на чернодробните ензими.

От постмаркетинговия опит с олмесартан медоксомил се съобщават допълнителни нежелани реакции, всичките с много ниска честота са както следва: тромбоцитопения, пруритус, екзантем, ангионевротичен едем, оток на лицето, алергичен дерматит, миалгия, остра бъбречна недостатъчност, повишаване на кръвната урея, неразположение.

Единични случаи на рабдомиолиза се съобщават във времева връзка с приема на рецепторни блокери на ангиотензин II. Причинна връзка, обаче, не е установена.

Допълнителна информация за специфични популации

При пациенти в напреднала възраст честотата на хипотонията е леко повишена от рядка към нечеста.

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

Следващите нежелани лекарствени реакции съобщени при монотерапия с амлодипин са както следва:

Чести допълнителни нежелани реакции са зачервяване на лицето и коремна болка. По-редки нежелани реакции включват: левкопения, тромбоцитопения, гинекомастия, хипергликемия, нарушения на съня, раздразнителност, депресия, обърканост, промени в настроението включващи тревожност, неразположение, тремор, повишено изпотяване, промяна във вкусовите усещания, периферна невропатия, нарушения на зрението, тинитус, болка в гърдите, влошаване на ангина пекторис, васкулит, ринит, хиперплазия на венците, гастрит, повишени стойности на чернодробните ензими, иктер, хепатит, панкреатит, повишена честота на уриниране, импотентност, екзантем, сърбеж, алоpecia, промяна в цвета на кожата, пурпура, изолирани случаи на алергични реакции (сърбеж, обрив, ангиоедем, erythema exsudativum multiforme, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke), миалгия, артралгия, повишаване или понижаване на телесното тегло. Изолирани случаи на миокарден инфаркт и аритмии (включително екстрасистоли, камерна тахикардия, брадикардия и предсърдни аритмии) и ангина



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

пекторис се съобщава при пациенти с коронарна болест на сърцето, но ясна асоциация с амлодипин не е установена.



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 периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално дълготрайна системна хипотония достигаща и включваща шок с фатален изход.

Лечение:

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. Интравенозния 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.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Теспадан е комбинация от антагонист на рецепторите на ангиотензин II олмесартан медоксомил и блокера на калциевите канали амлодипинов безилат. Комбинацията на тези активни вещества има адитивен антихипертензивен ефект понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с всяко вещество поотделно.

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.

Процента 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 Теспадан 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg и съответно 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 систолното/диастолното артериално налягане се понижава с -10.6/ -7.8 mmHg след поседващи 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).

Процента 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



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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 ($p < 0.0001$).

Процента 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 понижавания 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.

Ангихипертензивния 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)



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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. Селективния 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 причинява дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза или тахифилаксия при дългосрочно приложение или за рибануд 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. 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.

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

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 вазо-селективен с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение със сърдечните гладкомускулни клетки. Антихипертензивния 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 дозо-зависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония на първата доза и тахифилаксия при продължително лечение или за рибануд хипертония след рязко преустановяване на лечението.

След приложението на терапевтични дози на пациенти с хипертония амлодипин води до ефективно понижаване на артериалното налягане в лежачо, 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



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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 поносимостта към физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

В плацебо контролирано проучване (PRAISE), проектирано за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност с III-IV клас по NYHA провеждащи лечение с дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, амлодипин показва, че не повишава риска от смърт или на комбинирания риск от смърт или болестност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Проучване за проследяване (PRAISE 2) показва, че амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност при пациенти със сърдечна декомпенсация клас III-IV без неискемична генеза. В това проучване лечението с амлодипин е свързано с повишаване на честотата на белодробен оток, въпреки че това не може да бъде свързано с повишаване честотата на симптомите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Теспадан

След перорален прием на Теспадан пикови плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат на 1,5 – 2 час и респективно 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 двете съставки 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 мукоза 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 пикова 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, достигайки до около 80 mg.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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 субстанции, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, е ниска (което се потвърждава с липса 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).

Метаболизъм и елиминиране:

Общият плазмен клирънс на олмесартан е типично 1,3 L/час (CV, 19%) и е релативно бавен в сравнение с чернодробният 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 остатъкът от установената радиоактивност се екскретира във фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да бъде изчислено, че абсорбираният олмесартан се очисти 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 допълнение, акумулиране след 14-дневен повтарящ се прием. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5 – 0,7 L/час и не зависи от дозата.

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

Абсорбция и разпределение:

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира бавно от стомашно-чревния тракт. Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от съпътстващия прием на храна. Абсолютната бионаличност на непромененото вещество е оценена на 64% – 80%. Пикови плазмени нива се достигат 6 до 12 часа след приема на дозата. Обемът на разпределение е около 20 L/kg. pKa на амлодипин е 8.6. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 98%.

Метаболизъм и елиминиране:



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

Плазмения полуживот на елиминиране варира от 35 до 50 часа. Равновесни плазмени нива се достигат след 7 – 8 последователни дни. Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Около 60% от приложената доза се екскретира в урината около 10% от които под формата на непроменен амлодипин.

Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни вещества на Теспадан)

Специални популации

Деца (на възраст под 18 години):

При деца липсват фармакокинетични данни.

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

При пациенти с хипертония AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с около 35% при пациенти в напреднала възраст (65 – 75 години) и с 44% при пациенти в много напреднала възраст (≥ 75 годишна възраст) в сравнение с по-младата възрастова група (виж точка 4.2). Това може да бъде поне частично свързано със средно понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти. Препоръчвания дозов режим за пациенти в напреднала възраст, обаче, е същия въпреки че е необходимо повишено внимание, когато се повишава дозата.

След перорален прием на амлодипин времето за достигане на пикова плазмена концентрация е сравнимо при млади и при пациенти в напреднала възраст. При пациенти в напреднала възраст има тенденция клирънса на амлодипин да се понижава, което води до повишаване на AUC и на полуживота на елиминиране.

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане AUC на олмесартан в равновесно състояние се повишава с 62%, 82% и 179% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, респективно, 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 при пациенти с леко и респективно 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 0.26%, 0.34% и респективно 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



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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).

Клирънса на амлодипин е понижен и полуживота е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, което води до повишаване на AUC с приблизително 40% – 60% (виж точки 4.2, 4.4).

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 прицели, 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 и двете, от които могат да бъдат индуцирани от веществото олмесартан медоксомил; изменения в червата (дилатация на лумена и дифузно задебеляване на мукозата на илеума и колона), надбъбречни жлези (хипертрофия на гломеруларните кортикални клетки и вакуолизация на фасцикуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите на млечните жлези, което може да бъде индуцирано от веществото амлодипин. Тези промени не усилват нито една от съобщената преди това и съществуваща токсичност на индивидуалните препарати, нито индуцира 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 AT1 рецепторни антагонисти и ACE-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 AT1 рецепторни антагонисти и ACE-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 юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типичен ефект на класа ACE-инхибитори и други AT1 рецепторни антагонисти, изглежда, че нямат клинична значимост.

Както и другите AT1 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.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

Олмесартан медоксомил не показва карциногенност в 2-годишно проучване при плъхове нито в две 6-месечни проучвания за карциногенност при трансгенни мишки.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

В репродуктивни проучвания при плъхове олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма данни за тератогенен ефект. Заедно с 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. Заедно с другите антихипертензивни препарати олмесартан медоксомил е показал, че е потоксичен за бременни зайци, отколкото за бременни плъхове, няма данни, обаче, за фетотоксичен ефект.

Амлодипин (активно вещество на Теспадан)

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. В изпитвания с животни по отношение на репродукцията при плъхове при високи дози се наблюдават забавяне на раждането, затруднено раждане и влошена преживяемост на фетусите и новородените.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Нишесте, прежелатинизирано царевично

Силициева микрокристална целулоза (микрокристална целулоза с колоиден силиконов диоксид)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Поливинил алкохол

Макрогол 3350

Талк

Титаниев 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

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

OPA / Алюминиев / PVC / Алюминиев блистер.

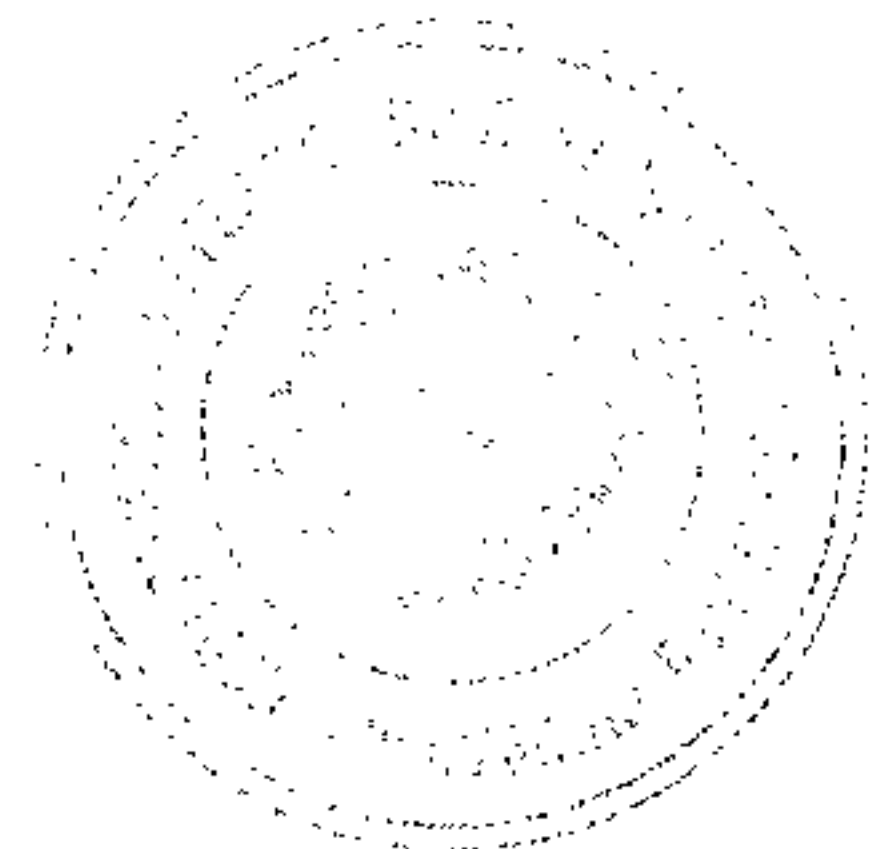
Размер на опаковките: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 и 10 x 30 филмирани таблетки.

Размер на опаковките с перфорирани блистери за дозова единица: 10, 50 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



1.3.1.1. Summary of Product Characteristics

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:

Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:

Теспадан 40 mg/10 mg филмирани таблетки:

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

30 юли 2008 г.

