

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Raventon 80 mg/10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: natrio.

Kiekvienoje tabletėje yra 3,86 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis yra baltas arba beveik baltas, kitas – geltonas. Leidžiami nedideli taškeliai ant geltono tabletės sluoksnio. Tabletės yra ovalios (14,7-15,3 mm x 7,0-7,6 mm), abipus išgaubtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pirminės hipertenzijos gydymas.

Pridėtinis gydymas

Raventon 80 mg/10 mg skirtas suaugusiųjų, kurių kraujospūdžio tinkamai nereguliuoja Raventon 40 mg/10 mg arba Raventon 80 mg/5 mg dozė, gydymui.

Pakeičiamasis gydymas

Suaugusiems pacientams jau vartojamas derinyje atskiras telmisartano ir amlodipino tabletes galima keisti Raventon tabletėmis, kuriose yra tokios pačios šių veikliųjų medžiagų dozės.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama šio vaistinio preparato dozė yra viena tabletė per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra viena 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino derinio tabletė per parą. Šis vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui.

Amlodipino vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti biologinis amlodipino prieinamumas ir dėl to sustiprėti hipotenzinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo papildymas

Raventon 80 mg/10 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdžio tinkamai nereguliuoja Raventon 40 mg/10 mg arba Raventon 80 mg/5 mg dozė.

Prieš gydymą keičiant fiksuotų dozių deriniu, rekomenduojama atskirai nustatyti kiekvienos

veikliosios medžiagos (t. y. amlodipino ir telmisartano) dozę. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją galima tiesiogiai keisti fiksuotų dozių deriniu.

10 mg amlodipino doze gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia bet kokia dozę ribojanti nepageidaujama reakcija, pvz., edema, gydymą galima keisti kartą per parą vartojama Raventon 40 mg/5 mg doze, t. y. mažinti amlodipino dozę, nesilpninant bendro tikėtino antihipertenzinio poveikio.

Pakeičiamasis gydymas

Pacientams, kurie jau vartoja atskirų telmisartano ir amlodipino tablečių, vietoj jų galima skirti kartą per parą vartoti po vieną Raventon tabletę, kurioje yra tokios pačios šių veikliųjų medžiagų dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (> 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozę keisti nebūtina. Apie labai senus pacientus informacijos yra mažai. Senyviems pacientams rekomenduojama skirti standartinę amlodipino dozę, tačiau didinti dozę reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie hemodializuojami, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties yra mažai. Tokius pacientus telmisartano ir amlodipino deriniu reikia gydyti atsargiai, kadangi dialize amlodipinas ir telmisartanas iš organizmo nepašalinami (žr. taip pat 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Raventon gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, telmisartano ir amlodipino deriniu reikia gydyti atsargiai. Jiems telmisartano negalima vartoti daugiau kaip 40 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Telmisartano ir amlodipino derinio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Raventon galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Raventon tabletę patariama užgerti trupučiu skysčio.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies nutekėjimo obstrukcija ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį).
- Kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Su nestabilia hemodinamika susijęs širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m²), telmisartano ir amlodipino derinio negalima vartoti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Telmisartanas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi. Tikėtina, kad pacientų, kuriems yra tulžies nutekėjimo obstrukcija arba kepenų nepakankamumas, organizme telmisartano klirensas yra mažesnis. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, o AUC vertės didesnės; jiems dozės rekomendacijų nenustatyta. Todėl amlodipino vartojimą reikia pradėti nuo mažiausių rekomenduojamų dozių ir reikia gydyti atsargiai tiek skiriant pradiniam gydymui, tiek didinant dozę.

Vadinasi, tokius pacientus telmisartano ir amlodipino deriniu reikia gydyti atsargiai.

Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS) veikiančių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams, kurių abiejų inkstų arba vieno, jei tik vienas funkcionuoja, arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika.

Inkstų funkcijos sutrikimas, persodintas inkstas

Telmisartano ir amlodipino deriniu gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai tirti kalio ir kreatinino koncentraciją kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo telmisartano ir amlodipino deriniu patirties nėra. Dialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

Intravaskulinė hipovolemija

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) natrio, pavyzdžiui, dėl gydymo didele diuretikų doze, druskos kiekio ribojimo dietoje, vėmimo ar viduriavimo, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač po pirmos dozės pavartojimo. Prieš pradėdant gydyti telmisartanu, minėtas būklės reikia koreguoti. Jeigu telmisartano ir amlodipino derinys sukelia hipotenziją, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti izotoninio natrio chlorido tirpalo. Kraujospūdį stabilizavus, gydymą galima tęsti.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Kitokios būklės, kurių metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientams, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pvz., sergančiųjų sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant inksto arterijos susiaurėjimą), gydymas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.8 skyrių).

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, paprastai nereaguoja, todėl telmisartanu jų gydyti nerekomenduojama.

Aortos arba dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir gydymo kitokiais kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais metu, ypatingas atsargumas būtinas gydant pacientus, kuriems yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija.

Nestabilioji krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas

Duomenų, paremiančių telmisartano ir amlodipino derinio vartojimą sergant nestabilią krūtinės angina, ištikus miokardo infarktui ar mėnesio laikotarpiu po jo, nėra.

Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Ilgalaikio, placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo su pacientais, sergančiais sunkiu (III ir IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, metu pranešta apie didesnę plaučių edemos dažnį amlodipino grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai.

Staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia skirti atsargiai, nes ateityje gali padidėti kardiovaskulinių įvykių rizika ir mirštamumas.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai, gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais

Šiems pacientams gydymo telmisartanu metu gali pasireikšti hipoglikemija. Taigi tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės koncentraciją kraujyje. Gali reikėti keisti insulino arba kitokių antidiabetinių vaistinių preparatų dozę, jeigu būtina.

Hiperkalemija

Vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti hiperkalemiją. Hiperkalemija gali būti mirtina senyviems pacientams, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ar cukriniu diabetu, kartu vartojantiems kitokių vaistinių preparatų, galinčių didinti kalio koncentraciją, ir (ar) turintiems gretutinių reiškinių.

Prieš derinant vaistinius preparatus, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, reikia nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Svarbiausi hiperkalemijos rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti, yra:

- cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas, amžius (> 70 metų);
- derinimas su vienu arba daugiau kitų vaistinių preparatų, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, ir (arba) kalio papildais – vaistiniai preparatai arba farmakoterapinės jų grupės, galinčios skatinti hiperkalemiją, yra druskų pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, kalį organizme sulaikantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU, įskaitant selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorius), heparinas, imunosupresantai (ciklosporinas ar takrolimusas) ir trimetoprimas;
- gretutiniai reiškiniai, ypač dehidracija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė, inkstų funkcijos pablogėjimas, staigus inkstų sutrikimo (pvz., infekcinės ligos) pasunkėjimas, ląstelių irimas (pvz., ūminė galūnių išemija, rbdomiolizė, didelės apimties trauma).

Reikia atidžiai sekti kalio koncentraciją tokių pacientų kraujyje serume (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams amlodipino dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiti veiksniai

Kaip ir gydymo kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais metu, pacientams, sergantiems

išemine kardiomiopatija arba išemine širdies ir kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdis sumažėjimas gali lemti miokardo infarktą arba smegenų insultą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų metu sąveikos tarp šio fiksuotų dozių derinio dviejų sudedamųjų veikliųjų medžiagų nepastebėta.

Sąveika, priklausoma nuo derinio

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

Kitokie antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kitokie kartu vartojami antihipertenziniai vaistiniai preparatai gali stiprinti telmisartano ir amlodipino derinio kraujospūdį mažinantį poveikį.

Vaistiniai preparatai, galintys mažinti kraujospūdį

Remiantis farmakologinėmis savybėmis, galima tikėtis, kad visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant šį vaistinį preparatą, hipotenzinį poveikį gali stiprinti šie vaistiniai preparatai: baklofenas, amifostinas, neuroleptikai arba antidepresantai. Be to, alkoholis gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

Kortikosteroidai (vartojami sistemškai)

Silpnėja antihipertenzinis poveikis.

Sąveika, priklausoma nuo telmisartano

Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti nerekomenduojama

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai

Angiotenzino II receptorių blokatoriai, pvz., telmisartanas, mažina diuretikų sukeltą kalio išsiskyrimą. Kalį organizme sulaikantys diuretikai, pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, gali reikšmingai padidinti kalio koncentraciją kraujo serume. Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina dėl dokumentuotos hipokalemijos, jais reikia gydyti atsargiai ir dažnai matuoti kalio koncentraciją kraujo serume.

Litis

Laikinas ličio koncentracijos padidėjimas kraujo serume ir toksinio poveikio sustiprėjimas buvo stebėti ličio vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant telmisartaną. Jeigu šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS)

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojama AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinio, siejamas su dažniau pasireiškiančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU)

NVPNU (t. y. uždegimą slopinančios acetilsalicilo rūgšties dozės, COX-2 inhibitoriai, neselektyvaus poveikio NVPNU) gali silpninti angiotenzino II receptorių blokatorių sukeltą antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcijai sutrikusi (pvz., dehidruotiems pacientams arba senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais ciklooksigenazę, gali lemti tolesnę inkstų funkcijos silpnėjimą, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinas, šiais vaistiniais preparatais kartu reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus

pacientus. Tokiems pacientams būtina tinkama hidracija, o kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

Ramiprilis

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliu lėmė ramiprilio ir ramiprilato AUC₀₋₂₄ ir C_{max} padidėjimą net iki 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

Digoksinas

Gydant telmisartano ir digoksino deriniu, vidutiniškai padidėjo digoksino didžiausia (49 %) ir mažiausia (20 %) koncentracija kraujo plazmoje. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino koncentraciją kraujyje, kad ją būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

Sąveika, priklausoma nuo amlodipino

Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

CYP3A4 inhibitoriai

Amlodipiną vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės vaistiniai preparatai nuo grybelinės infekcijos, makrolidais, pvz., eritromicinu arba klaritromicinu, verapamilio arba diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija ir taip pat hipotenzijos rizika. Kliniškai šie farmakokinetikos (FK) skirtumai gali būti ryškesni senyviems žmonėms, todėl gali reikėti stebėti klinikinę būklę ir koreguoti dozę.

CYP3A4 induktoriai

Kartu su vaistiniu preparatu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti. Todėl kartu vartojant šių vaistinių preparatų ir po jų pavartojimo reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] vaistinių preparatų).

Dantrolenas (infuzija)

Gyvūnams skyrus verapamilio ir į veną leidžiamo dantroleno stebėtas mirtinas skilvelių virpėjimas ir kardiovaskulinis kolapsas, susiję su hiperkalemija. Dėl hiperkalemijos rizikos kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino, rekomenduojama vengti skirti pacientams, kurie turi polinkį piktybinei hipertermijai arba gydant piktybinę hipertermiją.

Greipfrutai ir jų sultys

Amlodipino ir telmisartano vartoti su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti šių veikliųjų medžiagų biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

Takrolimuzas

Kartu su amlodipinu vartojant takrolimuzo, kyla rizika padidėti takrolimuzo koncentracijai kraujyje, tačiau farmakokinetinis šios sąveikos mechanizmas nevisiškai suprantamas. Kad būtų išvengta toksinio takrolimuzo poveikio, amlodipinu gydomiems takrolimuzo vartojantiems pacientams būtina matuoti takrolimuzo koncentraciją kraujyje, prireikus – keisti takrolimuzo dozę.

Ciklosporinas

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitokia populiacija, išskyrus pacientus, kuriems persodintas inkstas, neatlikta. Pastariesiems pacientams nustatytas įvairus mažiausios ciklosporino koncentracijos padidėjimas (vidutiniškai 0-40 %) kraujyje. Amlodipino vartojantiems pacientams, kuriems persodintas inkstas, reikia matuoti ciklosporino koncentraciją kraujyje, prireikus – mažinti ciklosporino dozę.

Rapamicino mechanistinio taikinio (mTOR) inhibitoriai

mTOR inhibitoriai, pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas, yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais amlodipinas gali padidinti mTOR inhibitorių ekspoziciją.

Simvastatinas

Kartotinių 10 g amlodipino dozių vartojimas kartu su 80 mg simvastatino doze lėmė simvastatino ekspozicijos padidėjimą iki 77 %, palyginti su ekspozicija vartojant vien simvastatino. Taigi amlodipino vartojantiems pacientams simvastatino paros dozę reikia apriboti iki 20 mg.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie telmisartano ir amlodipino derinio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Telmisartanas

Angiotenzino II receptorių blokatorių nerekomenduojama vartoti nėštumo pirmojo trimestro metu (žr. 4.4 skyrių). Angiotenzino II receptorių blokatorių negalima vartoti nėštumo antrojo ir trečiojo trimestrų metu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Su gyvūnais atlikti telmisartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės vaistiniais preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Amlodipinas

Amlodipino saugumas moterų nėštumo laikotarpiu neištirtas.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3-7 % intervalą tarp kvartilų, o didžiausią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas.

Kadangi nėra informacijos apie telmisartano vartojimą žindymo metu, telmisartano ir amlodipino derinys yra nerekomenduojamas ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius ir prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Kontroliuojamų klinikinių fiksuotų dozių derinio arba atskirai vartojamų jo veikliųjų medžiagų tyrimų duomenų nėra.

Atskirų toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Pranešta, kad tam tikriems pacientams, vartojusiems kalcio kanalų blokatorių, atsirado laikinų biocheminių spermatozoidų galvutės pokyčių. Galimo amlodipino poveikio vaisingumui nustatyti nepakanka klinikinių duomenų. Atlikto vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Šis vaistinis preparatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientą reikia informuoti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip sinkopė, somnolencija, svaigulys arba svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Taigi pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu minėtų reakcijų pasireiškia, pacientas turi vengti galimai pavojingų užduočių, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra svaigulys ir periferinė edema. Retai (rečiau kaip 1 atvejis 1 000 pacientų) galima sunki sinkopė.

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kiekvienai iš veikliųjų medžiagų (telmisartanui arba amlodipinui), gali būti ir telmisartano ir amlodipino derinio galimos nepageidaujamos reakcijos, net tuo atveju, jeigu klinikinių tyrimų metu arba vaistinį preparatą pateikus į rinką, jų nebuvo pastebėta.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Telmisartano ir amlodipino derinio saugumas ir toleravimas buvo nustatyti penkiais kontroliuotais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 500 pacientų, iš kurių daugiau kaip 2 500 buvo gydyti telmisartano ir amlodipino deriniu.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Raventon	Telmisartanas	Amlodipinas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			
Nedažnas		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, įskaitant faringitą ir sinusitą, šlapimo organų infekcinė liga, įskaitant cistitą	
Retas	Cistitas	Sepsis, įskaitant mirtiną ¹	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			
Nedažnas		Anemija	
Retas		Trombocitopenija, eozinofilija	
Labai retas			Leukopenija, trombocitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
Retas		Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija	

Organų sistemų klasė	Raventon	Telmisartanas	Amlodipinas
Labai retas			Padidėjęs jautrumas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			
Nedažnas		Hiperkalemija	
Retas		Hipoglikemija (cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	
Labai retas			Hiperglikemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>			
Nedažnas			Nuotaikos pokytis
Retas	Depresija, nerimas, nemiga		Sumišimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
Dažnas	Svaigulys		
Nedažnas	Somnolencija, migrena, galvos skausmas, parestezija		
Retas	Apalpinimas, periferinė neuropatija, hipestezija, disgeuzija, tremoras		
Labai retas			Ekstrapiramidinis sindromas Hipertonija
<i>Akių sutrikimai</i>			
Dažnas			Regėjimo sutrikimas (įskaitant diplopiją)
Nedažnas			Regėjimo pažeidimai
Retas		Regėjimo sutrikimai	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			
Nedažnas	Svaigimas (<i>vertigo</i>)		Užesys (<i>tinnitus</i>)
<i>Širdies sutrikimai</i>			
Nedažnas	Bradikardija, palpitacijos		
Retas		Tachikardija	
Labai retas			Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
Nedažnas	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas		
Labai retas			Kraujagyslių uždegimas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
Nedažnas	Kosulys	Dusulys	Dusulys, rinitas
Labai retas	Intersticinė plaučių liga ³		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Dažnas			Pakitusi žarnų motorika (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
Nedažnas	Pilvo skausmas,	Dujų kaupimasis	Sutrikusi žarnų funkcija

Organų sistemų klasė	Raventon	Telmisartanas	Amlodipinas
	viduriavimas, pykinimas	virškinimo trakte	
Retas	Vėmimas, dantenu hipertrofija, dispepsija, sausa burna	Nemalonus pojūtis skrandyje	
Labai retas			Pankreatitas, gastritas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>			
Retas		Nenormali kepenų funkcija, kepenų sutrikimas ²	
Labai retas			Hepatitis, gelta, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (dažniausiai susijęs su tulžies staze)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
Nedažnas	Niežėjimas	Hiperhidrozė	Alopecija, purpura, odos spalvos pokytis, hiperhidrozė
Retas	Egzema, eritema, išbėrimas	Angioneurozinė edema (mirtina), vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas, toksinis odos išbėrimas, dilgėlinė	
Labai retas			Angioneurozinė edema, daugiaformė raudonė (eritema), dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, jautrumo šviesai padidėjimas
Dažnis nežinomas			Toksinė epidermio nekrolizė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
Dažnas			Kulkšnių patinimas
Nedažnas	Artralgija, raumenų spazmai (kojų mėšlungis), mialgija		
Retas	Nugaros skausmas, galūnių skausmas (kojų skausmas)	Sausgyslių skausmas (simptomai, panašūs į tendinito)	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
Nedažnas		Inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą	Šlapinimosi sutrikimas, poliakiurija
Retas	Nikturija		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
Nedažnas	Erekcijos disfunkcija		Ginekomastija

Organų sistemų klasė	Raventon	Telmisartanas	Amlodipinas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Dažnas	Periferinė edema		
Nedažnas	Astenija, krūtinės skausmas, nuovargis, edema		Skausmas
Retas	Negalavimas	Į gripą panaši liga	
<i>Tyrimai</i>			
Nedažnas	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje	Kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas
Retas	Šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujyje	Kreatininkinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	

¹ Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba susijęs su šiuo metu nežinomu mechanizmu.

² Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma kepenų funkcijos sutrikimo ar kepenų ligos atvejų pasireiškė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šias nepageidaujamas reakcijas.

³ Intersticinės plaučių ligos (daugiausiai intersticinės pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos) atvejai buvo nustatyti telmisartaną pateikus į rinką.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Tikėtina, kad perdozavimo požymiai ir simptomai atitiks sustiprėjusį farmakologinį poveikį.

Svarbiausi tikėtini telmisartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija. Buvo pranešta ir apie bradikardijos, svaigulio, kreatinino koncentracijos padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų nepakankamumo atvejus.

Gauta retų pranešimų apie amlodipino perdozavimo sukeltą nekardiogeninę plaučių edemą, kuri gali pasireikšti vėliau (per 24 – 48 valandas po vaistinio preparato pavartojimo), ir dėl kurios gali būti reikalinga dirbtinė plaučių ventilacija. Per anksti pradėtos taikyti gaivinimo priemonės (įskaitant skysčių perteklių sukeliančią infuzoterapiją), siekiant išlaikyti perfuziją bei kraujo tūrį, gali būti būkle provokuojančiais veiksniais.

Amlodipino perdozavimas gali lemti sustiprėjusį periferinių kraujagyslių išsiplėtimą, galbūt ir refleksinę tachikardiją. Taip pat buvo ženklios ir tikriausiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, net šoko, įskaitant mirtiną, atvejų.

Gydymas

Pacientą reikia atidžiai stebėti, o gydymas – simptominis ir palaikomasis. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, ir simptomų sunkumo. Rekomenduojamos priemonės yra vėmimo sukėlimas ir (arba) skrandžio plovimas. Gali būti naudinga duoti vartoti aktyvintos anglies tiek perdozavus telmisartano, tiek amlodipino.

Reikia dažnai matuoti elektrolitų ir kreatinino koncentraciją kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, pakelti aukščiau galūnes ir nedelsiant pradėti gydyti pakeičiamaisiais druskų ir skysčių vaistiniais preparatais. Reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą. Naikinant kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį, gali būti naudinga į veną leisti kalcio gliukonato tirpalo. Tam tikrais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams skyrus aktyvintosios anglies ne vėliau kaip per 2 valandas po 10 mg amlodipino suvartojimo, nustatytas amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimas. Hemodialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB04.

Telmisartano ir amlodipino derinio sudėtyje yra dviejų antihipertenzinių veikliųjų medžiagų, papildančių viena kitos veikimo mechanizmą reguliuojant pirmine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, t. y. angiotenzino II receptorių blokatoriaus telmisartano ir dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino.

Kartu vartojamos šios veikliosios medžiagos sukelia suminį antihipertenzinį poveikį: kraujospūdį mažina stipriau, negu kiekviena jų atskirai vartojama.

Kartą per parą vartojamas telmisartano ir amlodipino derinys veiksmingai ir pastoviai kraujospūdį mažina 24 valandas.

Telmisartanas

Telmisartanas yra geriamasis specifinio poveikio angiotenzino II AT₁ receptorių blokatorius. Jis labai dideliu afinitetu išstumia angiotenziną II iš prisijungimo prie AT₁ receptorių vietų. Nuo šių receptorių dirginimo priklauso žinomas angiotenzino II poveikis. Dalinis agonistinis poveikis AT₁ receptoriams telmisartanui nebūdingas. Prie AT₁ receptorių telmisartanas prisijungia selektyviai ir ilgai.

Kitos rūšies receptorių, įskaitant AT₂ bei kitokius mažiau apibūdintus angiotenzino receptorius, telmisartanas neveikia. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per stipriai stimuliuoja angiotenzinas II (jo koncentracija veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma.

Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Žmogaus kraujo plazmoje esančio renino aktyvumo telmisartanas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančio fermento (kininazės II), kuris ardo ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų neturi stiprinti.

Žmogui 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai užblokuoja angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Slopinamasis poveikis išlieka ilgiau kaip 24 val., o išmatuojamas būna net 48 val.

Pavartojus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palapsniui tampa akivaizdus per 3 val. Daugiausiai kraujospūdis sumažėja paprastai po 4-8 gydymo savaičių. Vaistinio preparato vartojant ilgai, jo poveikis išlieka.

Matuojant kraujospūdį ambulatoriškai gydytiems pacientams nustatyta, jog vienkartinės dozės antihipertenzinis poveikis išlieka pastovus ilgiau kaip 24 val., įskaitant paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų rezultatai: pavartojus tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje pastoviai buvo didesnė kaip 80 % didžiausios. Laikas, per kurį sistolinis kraujospūdis padidėja iki tokio, koks buvo prieš vaistinio preparato vartojimą, turi akivaizdžią tendenciją priklausyti nuo dozės dydžio. Apie diastolinio kraujospūdžio didėjimo priklausomybę duomenys yra prieštaringi.

Hipertenzija sergantiems pacientams telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Ar vaistinio preparato sukeltas diuretinis ir natrij iš organizmo išskiriantis

poveikis daro įtaką jo sukeliama hipotenziniam poveikiui, dar nenustatyta. Klinikiniais tyrimais, kurių metu telmisartano poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido bei lizinoprilio, nustatyta, jog telmisartano veiksmingumas yra panašus į kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų veiksmingumą.

Telmisartano vartojimą nutraukus staigiai, kraujospūdis palaipsniui per kelias paras tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojusiems pacientams sausas kosulys pasireiškėdavo reikšmingai rečiau, negu vartojusiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (minėtų vaistinių preparatų poveikis lygintas tiesiogiai).

Dviem didelės apimties, atsitiktinių imčių, kontroliuotais tyrimais (ONTARGET (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida.

VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliktas su pacientais, sirgusiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirtingumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat tinka kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekta ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinių grupės kalcio jonų judėjimo į ląstelės vidų inhibitorius (ilgai veikiančių kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas). Jis slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir lygiųjų kraujagyslių raumenų ląsteles. Antihipertenzinis amlodipino poveikis pasireiškia dėl tiesioginio kraujagyslių lygiuosius raumenis atpalaiduojančio poveikio, kuris lemia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir kraujospūdžio mažėjimą. Bandomųjų tyrimų duomenys rodo, kad amlodipinas prisijungia prie dihidropiridinių ir nedihidropiridinių jungimosi vietų.

Amlodipinas yra santykinai selektyviai kraujagysles veikiantis vaistinis preparatas. Lygiuosius kraujagyslių raumenis jis veikia stipriau negu širdies raumens ląsteles.

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą vartojamas amlodipinas kraujospūdį tiek gulint, tiek stovint kliniškai reikšmingai mažina 24 valandas. Staigios hipotenzijos amlodipinas nesukelia, kadangi pradeda veikti lėtai.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą, didina glomerulų filtracijos greitį ir veiksmingą plazmos tėkmę inkstuose, nekeisdamos filtruojamos frakcijos ar proteinurijos.

Amlodipino vartojimas nesiejamas su nepageidaujamu poveikiu medžiagų apykaitai ar kraujo plazmos lipidų koncentracijos pokyčiais. Jis tinka pacientams, sergantiems astma, cukriniu diabetu bei podagra.

Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Hemodinamikos tyrimai ir kontroliuoti klinikiniai fizinio krūvio toleravimo tyrimai su pacientais, sirgusiais II-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, parodė, kad amlodipinas klinikinės būklės nesunkino, atsižvelgiant į fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją ir klinikinius simptomus.

Placebu kontroliuoto tyrimo (PRAISE), skirto įvertinti poveikį III-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams, vartojusiems digoksino, diuretikų ir AKF inhibitorių, duomenys rodo, kad amlodipinas nedidino širdies nepakankamumu sirgusių pacientų mirtingumo ar mirtingumo kartu su ligotumu rizikos.

Stebimojo, ilgalaikio, placebu kontroliuoto amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu nustatyta, kad amlodipinas neveikė pastovias AKF inhibitorių, rusmenės glikozidų ir diuretikų dozes vartojusių, III ar IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu sirgusių pacientų, kuriems nebuvo klinikinių išeminės širdies ligos simptomų ar objektyvių duomenų, rodžiusių išeminę širdies ligą, bendro kardiovaskulinio mirtingumo dažnio. Šios populiacijos pacientams amlodipino vartojimas buvo susijęs su plaučių edemos padažnėjimu.

Telmisartano ir amlodipino derinys

8 savaitių daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuoto, paralelinių grupių faktorialinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 461 pacientas, sirgęs lengva arba vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis (DKS) sėdint ≥ 95 mmHg bet ≤ 119 mmHg), metu gydymas bet kokios dozės telmisartano ir amlodipino deriniu, palyginti su atitinkama kiekvienos veikliosios medžiagos monoterapija, lėmė reikšmingai didesnę diastolinio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą ir didesnę kontrolės dažnį.

Visos terapinės telmisartano ir amlodipino derinio dozės sukėlė nuo dozės dydžio priklausomą sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą: -21,8/-16,5 mmHg (gydžius 40 mg/5 mg doze), -22,1/-18,2 mmHg (gydžius 80 mg/5 mg doze), -24,7/-20,2 mmHg (gydžius 40 mg/10 mg doze) ir -26,4/-20,1 mmHg (gydžius 80 mg/10 mg doze). Diastolinis kraujospūdis tapo < 90 mmHg atitinkamai 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % ir 85,3 % pacientų. Reikšmės pakoreguotos pagal bazinę reikšmę ir šalį.

Sipriausias antihipertenzinis poveikis pasireiškė per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Iš 1 050 pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (DKS ≥ 100 mmHg), grupės 32,7-51,8 % pakankamai reagavo į monoterapiją telmisartanu arba amlodipinu. Gydymo deriniu, kuriame buvo 5 mg amlodipino, sukeltas vidutinis sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokytis (gydžius 40 mg/5 mg doze: -22,2/-17,2 mmHg, gydžius 80 mg/5 mg doze: -22,5/-19,1 mmHg) buvo panašus arba didesnis už sukeltą 10 mg amlodipino dozės (-21,0/-17,6 mmHg) bei susijęs su reikšmingai mažesniu edemos dažniu (gydžius 40 mg/5 mg doze – 1,4 %, gydžius 80 mg/5 mg doze – 0,5 %, gydžius 10 mg amlodipino doze – 17,6 %).

Automatinis kraujospūdžio matavimas 562 ambulatoriniams pacientams patvirtino klinikoje stebėtą pastovų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą visą 24 val. dozavimo laikotarpį.

Tolesnio daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, vaistiniu preparatu kontroliuoto, paralelinių grupių tyrimo metu 1 097 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sirgę pacientai, kurių kraujospūdis tinkamai nereguliavo 5 mg amlodipino dozė, buvo gydyti telmisartano ir amlodipino deriniu (40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg) arba vien amlodipinu (5 mg arba 10 mg doze). Po 8 gydymo savaitių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją tiek viena, tiek kita amlodipino doze, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (gydžius 40 mg/5 mg doze: -13,6/-9,4 mmHg, gydžius 80 mg/5 mg doze: -15,0/-10,6 mmHg, palyginti su -6,2/-5,7 mmHg, gydžius 5 mg amlodipino doze, ir -11,1/-8,0 mmHg, gydžius 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio kontrolės dažnis, palyginti su atitinkama monoterapija (56,7 % ir 63,8 %, gydžius atitinkamai

40 mg/5 mg ir 80 mg/5 mg doze, palyginti su 42 % ir 56,7 %, gydžius atitinkamai 5 mg ir 10 mg amlodipino doze). Gydymo 40 mg/5 mg ar 80 mg/5 mg doze metu edemos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu gydymo 10 mg amlodipino doze metu (atitinkamai 4,4 % ir 24,9 %).

Kito daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, vaistiniu preparatu kontroliuoto, paralelinių grupių tyrimo metu 947 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sirgę pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nereguliuo 10 mg amlodipino dozė, buvo gydyti telmisartano ir amlodipino deriniu (40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg) arba vien amlodipinu (10 mg doze). Po 8 gydymo savaitių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją amlodipinu, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (-11,1/-9,2 mmHg, gydžius 40 mg/10 mg doze, ir -11,3/-9,3 mmHg, gydžius 80 mg/10 mg doze, palyginti su -7,4/-6,5 mmHg, gydžius 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio sunormalizavimo dažnis, palyginti su monoterapija (63,7 % ir 66,5 %, gydžius atitinkamai 40 mg/10 mg ir 80 mg/10 mg doze, palyginti su 51,1 %, gydžius 10 mg amlodipino doze).

Dviejų atitinkamų atvirų, ilgalaikių, stebimųjų tyrimų, atliktų tolesnius 6 mėn., metu telmisartano ir amlodipino derinio poveikis išliko visą tiriamąjį laikotarpį. Be to, buvo įrodyta, kad pacientams, kuriems telmisartano ir amlodipino derinys 40 mg/10 mg kraujospūdį reguliuo nepakankamai, pradėjusiems vartoti telmisartano ir amlodipino derinio 80 mg/10 mg, kraujospūdis mažėjo daugiau.

Klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamų telmisartano ir amlodipino derinio reakcijų dažnis buvo mažas: jų pasireiškė tik 12,7 % gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė edema ir svaigulys (žr. ir 4.8 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tas, kurios tikėtinos atsižvelgiant į sudedamųjų veiklių medžiagų, t. y. telmisartano ir amlodipino, saugumo duomenis. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų nestebėta. Telmisartano ir amlodipino deriniu gydytiems pacientams su edema susijusių reiškinių (periferinės edemos, išplitusios edemos ir edemos) dažnis pastoviai buvo mažesnis negu pacientams, vartojusiems 10 mg amlodipino dozę. Faktorinio tyrimo metu telmisartano ir amlodipino deriniu 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg gydytiems pacientams edemos dažnis buvo 1,3 %, gydytiems telmisartano ir amlodipino deriniu 40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg – 8,8 %, gydytiems 10 mg amlodipino doze – 18,4 %. Pacientams, kuriems 5 mg amlodipino dozė kraujospūdžio nereguliuo, gydymo telmisartano ir amlodipino deriniu 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg metu edemos dažnis buvo 4,4 %, gydymo 10 mg amlodipino doze metu – 24,9 %.

Antihipertenzinis telmisartano ir amlodipino derinio poveikis buvo panašus nepaisant amžiaus ir lyties ir panašus cukriniu diabetu sirgusiems ar nesirgusiems pacientams.

Kitokios populiacijos pacientams, išskyrus sergančius hipertenzija, telmisartano ir amlodipino derinio poveikis netirtas. Telmisartanas buvo tirtas didelės apimties pasekmių tyrimu, kuriame dalyvavo 25 620 pacientų, kuriems buvo didelė kardiovaskulinių sutrikimų rizika (ONTARGET). Amlodipino poveikis tirtas pacientams, sirgusiems lėtine stabilia krūtinės angina, spazminės kilmės krūtinės angina bei angiografija patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti telmisartano ir amlodipino derinio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiksuotų dozių derinio farmakokinetika

Telmisartano ir amlodipino derinio absorbcijos greitis ir apimtis yra ekvivalentiški atskirai vartojamų telmisartano ir amlodipino tablečių biologiniam prieinamumui.

Absorbcija

Telmisartanas absorbuojamas greitai, tačiau absorbuojamas kiekis varijuoja. Vidutinis absoliutus telmisartano biologinis prieinamumas yra apytiksliai 50 %. Su maistu pavartoto telmisartano plotas po

koncentracijos kraujyje priklausomai nuo laiko kreive ($AUC_{0-\infty}$) sumažėja: pavartojus 40 mg dozę, sumažėja apytiksliai 6 %, pavartojus 160 mg dozę – apytiksliai 19 %. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo vartojama valgio metu, ir tuo atveju, kai vartojama nevalgius.

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, amlodipinas absorbuojamas gerai, didžiausia koncentracija kraujyje susidaro po 6-12 val. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra 64-80 %.

Kartu pavartotas maistas biologinio amlodipino prieinamumo nekeičia.

Pasiskirstymas

Didelė dalis (> 99,5 %) telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausiai alfa-1 rūgščiojo glikoproteino.

Vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė (V_{dss}), yra apytiksliai 500 l.

Amlodipino pasiskirstymo tūris yra apytiksliai 21 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad hipertenzija sergančių pacientų organizme apytiksliai 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į nepakitusio vaistinio preparato gliukuronidus. Konjugatai farmakologinio aktyvumo neturi.

Amlodipinas kepenyse ekstensyviai (apytiksliai 90 %) metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus.

Eliminacija

Organizme telmisartano koncentracijos mažėjimas yra biekspontinis, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra > 20 val. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir šiek tiek mažiau plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreive (AUC) didėja neproporcingai dozės dydžiui. Vartojant rekomenduojamą dozę, kliniškai reikšmingo telmisartano kaupimosi organizme nepastebėta. Vaistinio preparato koncentracija moterų kraujo plazmoje būna didesnė negu vyrų, tačiau dėl to jo veiksmingumas reikšmingai nekinta.

Tiek pavartotas per burną, tiek į veną suleistas telmisartanas iš organizmo eliminuojamas beveik vien tik su išmatomis, daugiausiai nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Su šlapimu išsiskiria < 1 % dozės. Palyginti su kepenų kraujotaka (apytiksliai 1 500 ml/min.), bendras telmisartano klirensas kraujo plazmoje (Cl_{tot}) yra didelis (apytiksliai 1 000 ml/min.).

Amlodipino eliminacija iš kraujo yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas, vartojant vieną dozę per parą, yra apytiksliai 30-50 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 7-8 nepertraukiamo vartojimo parų. Su šlapimu išsiskiria 10 % nepakitusio amlodipino ir 60 % jo metabolitų.

Tiesinis ar netiesinis pobūdis

Manoma, kad dėl nedidelio telmisartano AUC sumažėjimo vaistinio preparato veiksmingumas neturi mažėti. Telmisartano koncentracijos kraujo plazmoje priklausomybė nuo dozės dydžio nėra tiesinė. Vartojant didesnes kaip 40 mg dozes, C_{max} ir kiek mažiau AUC didėja neproporcingai dozės dydžiui.

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Apie farmakokinetiką vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

Lytis

Nustatyta, kad telmisartano koncentracija kraujo plazmoje skiriasi: moterų kraujo plazmoje C_{max} ir

AUC yra atitinkamai apytiksliai 3 ir 2 kartus didesni negu vyrų.

Senyvi pacientai

Jaunų ir senyvų pacientų organizme telmisartano farmakokinetika nesiskiria.

Senyvų ir jaunų asmenų organizme laikas, per kurį amlodipino koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, nesiskiria. Senyvų pacientų organizme amlodipino klirensas yra linkęs mažėti ir lemti AUC padidėjimą bei pusinės eliminacijos laiko pailgėjimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pastebėta, jog pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje telmisartano koncentracija padvigubėja, tačiau dializuojamų inkstų nepakankamumu sergančių pacientų kraujo plazmoje ji būna mažesnė. Dialize telmisartano iš inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizmo pašalinti neįmanoma, kadangi didelė jo dalis prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Amlodipino farmakokinetikos inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, jog pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas yra beveik 100 %. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme amlodipino klirensas yra mažesnis, todėl apytiksliai 40-60 % padidėja AUC.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kadangi ikiklinikiniais tyrimais nustatytas toksinis telmisartano ir amlodipino poveikis nėra sutampantis, todėl nėra tikėtina, kad derinys sukels stipresnį toksinį poveikį. Tai buvo patvirtinta 13 savaičių trukmės poūmio toksinio poveikio tyrimu su žiurkėmis, vartojusiomis 3,2/0,8 mg/kg kūno svorio, 10/2,5 mg/kg kūno svorio arba 40/10 mg/kg kūno svorio telmisartano ir amlodipino dozes.

Turimi ikiklinikiniai fiksuotų dozių derinio veikliųjų medžiagų duomenys pateikti toliau.

Telmisartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu gyvūnams, kurių kraujospūdis buvo normalus, telmisartano dozė, nuo kurios vaistinio preparato ekspozicija gyvūnų organizme buvo tokia pat, kaip terapinę dozę vartojančių žmonių organizme, pasireiškė eritrocitų rodiklių (kiekio, hemoglobino koncentracijos, hematokrito rodiklio) pokyčių, pakito inkstų kraujotaka (kraujyje padidėjo šlapalo ir kreatinino koncentracija), padidėjo kalio koncentracija kraujo serume. Šunims telmisartanas sukėlė inkstų kanalėlių išsiplėtimą ir atrofiją. Be to, žiurkėms ir šunims pasireiškė skrandžio gleivinės pažaidų: erozija, opų arba uždegimas. Šis nuo farmakologinio poveikio priklausomas nepageidaujamas poveikis yra žinomas iš ikiklinikinių angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių bei angiotenzino II receptorių blokatorių tyrimų ir nuo jo buvo galima apsaugoti duodant gerti fiziologinio tirpalo. Abiejų rūšių gyvūnų kraujo plazmoje padidėjo renino koncentracija, pasireiškė inkstų jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija (hiperplazija). Manoma, jog šis poveikis, kuris yra būdingas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupei bei kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, kliniškai nėra reikšmingas.

Neabejotinų teratogeninio poveikio įrodymų negauta, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi: mažino jų kūno svorį, uždelsė atsimerkimą.

Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio telmisartano poveikio nepastebėta.

Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio telmisartanas nesukėlė.

Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nustatytas vėlesnis vaikavimosi laikas, ilgesnė atsivedimo trukmė ir sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas skiriant dozes, maždaug 50 kartų didesnes nei maksimali žmogui rekomenduojama dozė, apskaičiuota mg/kg.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant per burną amlodipino maleato paros dozę (patinams 64 paras prieš suporavimą, patelėms - 14 parų prieš suporavimą), ne didesnę kaip 10 mg/kg kūno svorio (apie 8 kartus* didesnę už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, t. y. 10 mg per parą, apskaičiuotą mg/m²), vaisingumui poveikio nepasireiškė.

Kitame tyrime su žiurkėmis, kuriame žiurkių patinams 30 parų skirta žmogaus dozei, apskaičiuotai mg/kg, lygiavertė amlodipino besilato dozė, nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas bei spermos tankio ir subrendusių spermatidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

Kancerogenezės ir mutagenozės tyrimai

Žiurkėms ir pelėms, kurioms amlodipino skirta kartu su maistu dvejus metus, kancerogeninio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato koncentracija buvo apskaičiuota taip, kad atitiktų 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ir 2,5 mg/kg per parą dozes. Didžiausia dozė (pelėms – panaši į maksimalią rekomenduojamą klinikinę 10 mg dozę, apskaičiuotą mg/m², žiurkėms – dvigubai* už ją didesnė) buvo panaši į maksimalią toleruojamą dozę pelėms, tačiau ne žiurkėms. Mutageniškumo tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų arba chromosomų lygyje neparodė.

*Atsižvelgiant į 50 kg sveriantį pacientą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas
Megliuminas
Povidonas (K-25)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Magnio stearatas
Pregelifikuotas krakmolas
Kukurūzų krakmolas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletės, supakuotos į aliuminio/OPA/aliuminio/PVC folijos lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/19/4475/001 – N14
LT/1/19/4475/002 – N28
LT/1/19/4475/003 – N30
LT/1/19/4475/004 – N56
LT/1/19/4475/005 – N90
LT/1/19/4475/006 – N98

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. spalio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. gegužės 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. gegužės 9 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.