

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raventon 80 mg/5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs.

Katra tablete satur 3,86 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Divslāņu tabletes ar baltu vai gandrīz baltu vienu pusi un sārtu otru pusi, sārtajā pusē var būt gaiši plankumi, iegarenas (14,7 - 15,3 mm x 7,0 - 7,6 mm), abpusēji izliektas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem:

Papildterapija

Raventon 80 mg/5 mg ir indicēts pieaugušajiem, kuriem, lietojot Raventon 40 mg/5 mg, asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts.

Aizstājterapija

Pieaugušie pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Raventon tableti kura satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šo zāļu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena 80 mg telmisartāna/10 mg amlodipīna tablete dienā. Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var būt palielināta biopieejamība, kā rezultātā pastiprinās asinsspiedienu pazeminošā ietekme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildterapija

Raventon 80 mg/5 mg var lietot pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot Raventon 40 mg/5 mg.

Pirms pārejas uz fiksētu devu kombinācijas lietošanu ieteicama individuāla devas titrēšana ar atsevišķām sastāvdaļām (t.i., amlodipīnu un telmisartānu). Ja klīniski piemērots, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksētu kombināciju.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kuriem rodas devu ierobežojošas nevēlamās blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Raventon 40 mg/5 mg vienu reizi dienā, samazinot amlodipīna devu bez kopējās sagaidāmās antihipertensīvās atbildes reakcijas mazināšanās.

Aizstājterapija

Pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Raventon tabletes, kuras satur tādas pašas sastāvdaļu devas vienā vienu reizi dienā lietojamā tabletē.

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieejams maz informācijas par gados ļoti veciem cilvēkiem.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams lietot normālu amlodipīna devu shēmu, bet devas palielināšana jāveic, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieredze par lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai tiem, kuriem veic hemodialīzi, ir ierobežota. Lietojot telmisartānu/amlodipīnu šādiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību un telmisartānu nevar izdalīt no asinīm ar hemofiltrāciju un ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Raventon ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem telmisartāns/amlodipīns jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Telmisartāna/amlodipīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Raventon var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Raventon ieteicams lietot kopā ar šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Obstruktīvi žultsceļu bojājumi un smagi aknu darbības traucējumi.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta aizsprostojums (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Telmisartāna/amlodipīna lietošana vienlaicīgi ar aliskirēnu saturošām zālēm pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru blokatoru lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotensīna II receptoru blokatoru terapijas turpināšanu tiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīviem antihipertensīviem līdzekļiem, kuriem ir pierādīts drošuma profils lietošanai grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotensīna II receptoru blokatoriem nekavējoties jāpārtrauc, un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lielākā daļa telmisartāna tiek izvadīta ar žulti. Paredzams, ka pacientiem ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju būs samazināts klīrenss.

Amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, un AUC vērtības ir lielākas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; ieteicamās devas nav noteiktas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un jāievēro piesardzība gan sākotnējās terapijas, gan devas palielināšanas laikā. Tādēļ šiem pacientiem telmisartāns/amlodipīns jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ja pacientus, kuriem ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nierēs artērijas stenoze, ārstē ar renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS) ietekmējošām zālēm, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojot telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija, nav. Amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību un telmisartānu nevar izdalīt no asinīm ar hemofiltrāciju un ar dialīzes palīdzību.

Pacienti ar šķidruma un/vai nātrija deficītu

Pacientiem, kuriem intensīvas diurētiskās terapijas, ierobežota sāls patēriņa, caurejas vai vemšanas rezultātā ir radies šķidruma un/vai nātrija deficīts, iespējama simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna ievadīšanas. Ja, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus uz muguras un, ja nepieciešams, viņam jāveic fizioloģiskā sāls šķīduma intravenoza infūzija. Ārstēšanu var turpināt pēc tam, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) divkārša blokāde

Iegūti pierādījumi, ka AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru un aliskirēna vienlaicīga lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru darbības (tai skaitā akūtas nieru mazspējas) risku. Tādēļ divkārša RAAS blokāde, lietojot AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna kombinācija, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja divkāršu blokādi izraisošu terapiju uzskata par absolūti nepieciešamu, to drīkst veikt vienīgi speciālista uzraudzībā un bieži stingri kontrolējot nieru darbību, elektrolītu līmeni un asinsspiedienu. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi traucējumi, kuru gadījumā tiek stimulēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kuriem asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas darbības (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, tai skaitā nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai reti ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nav atbildes reakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, inhibējot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība nepieciešama pacientiem, kuriem ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Datu, kas atbalstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā, nav.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV funkcionālā klase) ziņots par lielāku plaušu tūskas sastopamību amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku nākotnē.

Ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem ārstēti cukura diabēta slimnieki

Šiem pacientiem, lietojot telmisartānu, var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem jāapsver atbilstoša asinsspiediena uzraudzība; ja nepieciešams, jāpielāgo insulīna vai pretdiabēta līdzekļu deva.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošo zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, cukura diabēta slimniekiem, pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar citām zālēm, kuras var paaugstināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošo zāļu vienlaicīgu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadu);
- kombinācija ar vienām vai vairākām citām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, un/vai kālija papildterapiju. Zāles vai zāļu terapeitiskās grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizvietotāji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru blokatori, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, tai skaitā selektīvi COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresīvie līdzekļi (ciklosporīns vai takrolims) un trimetoprimis;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabolā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru darbības pasliktināšanās (piemēram, infekciju slimības), šūnu līze (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem amlodipīna deva jāpalielina, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Sirds išēmiskā slimība

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība starp šīs fiksētu devu kombinācijas abām sastāvdaļām nav novērota.

Ar kombināciju saistīta mijiedarbība
Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvās zālēs

Lietojot vienlaicīgi citus antihipertensīvos līdzekļus, telmisartāna/amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā ietekme var pastiprināties.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā šo zāļu farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, tai skaitā šo zāļu hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neuroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt ortostatisko hipotensiju var pastiprināt alkohols.

Kortikosteroīdi (sistēmiskai lietošanai)

Antihipertensīvās ietekmes samazināšanās.

Ar telmisartānu saistītā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kālija papildterapija

Angiotensīna II receptoru blokatori, piemēram, telmisartāns, mazina diurētisko līdzekļu izraisītu kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spironolaktons, eplerenons, triamterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Ja vienlaicīga lietošana ir indicēta dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litījs

Litija un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru, tai skaitā telmisartāna vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par pārejošu litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS)

Klīniskā pētījuma dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) divkārtīga blokāde, lietojot AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna kombināciju, ir saistīta ar lielāku nevēlamo blakusparādību, piemēram, hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru darbības (tai skaitā akūtas nieru mazspējas) biežumu, salīdzinot ar viena RAAS ietekmējoša līdzekļa lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvi NPL) var mazināt angiotensīna II receptoru blokatoru antihipertensīvo ietekmi. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) angiotensīna II receptoru blokatoru un ciklooksigenāzi inhibējošo zāļu vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, tai skaitā var izraisīt akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīgas lietošanas gadījumā ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielinājās līdz 2,5 reizēm. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaicīga lietošana, kas īpaši jāapsver

Digoksīns

Lietojot telmisartānu vienlaicīgi ar digoksīnu, novēroja digoksīna maksimālās koncentrācijas plazmā un minimālās koncentrācijas vidēju pieaugumu par attiecīgi 49% un 20%. Uzsākot telmisartāna lietošanu, pielāgojot tā devu un pārtraucot tā lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to uzturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistītā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar stipriem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazēmu), var tikt izraisīta nozīmīga amlodipīna iedarbības palielināšanās, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Šo farmakokinētikas variāciju klīniskā izpausme var būt izteiktāka gados vecākiem pacientiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniskā uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi zināmus CYP3A4 induktorus, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt mainīga. Tādēļ asinsspiediens jākontrolē un devas pielāgošana jāapsver gan vienlaicīgas lietošanas laikā, gan pēc tās, īpaši lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli).

Dantrolēns (infūzija)

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas tika novērota letāla kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, vienlaicīgas lietošanas pacientiem, kuri ir uzņēmīgi pret ļaundabīgu hipertermiju, un ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav rekomendējama, jo tā biopieejamība dažiēmiem pacientiem var palielināties un, līdz ar to, var palielināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Vienlaicīga lietošana, kas īpaši jāapsver

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, ir paaugstināta takrolima līmeņa asinīs risks, bet šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms nav pilnīgi skaidrs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, lietojot amlodipīnu ar takrolimu ārstētiem pacientiem, jākontrolē takrolima līmenis asinīs un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo takrolima deva.

Ciklosporīns

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar ciklosporīnu un amlodipīnu veseliem brīvprātīgajiem vai citām grupām nav veikti, izņemot pacientus, kuriem veikta nieru transplantācija, kad novērota dažāda ciklosporīna minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji par 0 - 40%). Jāapsver nepieciešamība kontrolēt ciklosporīna līmeni amlodipīnu lietojošiem pacientiem, kuriem veikta nieru transplantācija, un nepieciešamības gadījumā jāsamazina ciklosporīna deva.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Simvastatīns

Lietojojot vienlaicīgi vairākas 10 mg amlodipīna devas un 80 mg simvastatīna, simvastatīna kopējā iedarbība palielinājās līdz 77%, salīdzinot ar tikai simvastatīna lietošanu. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par telmisartāna/amlodipīna lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartānu/amlodipīnu dzīvniekiem nav veikti.

Telmisartāns

Angiotensīna II receptoru blokatoru lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotensīna II receptoru blokatoru lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Dzīvniekiem veiktie pētījumi ar telmisartānu liecināja par reproductīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc ACE inhibitoru iedarbības grūtniecības pirmajā trimestrī nav bijuši viennozīmīgi; tomēr nelielu riska palielināšanos nevar izslēgt. Lai gan kontrolētu epidemioloģisko datu par risku, lietojot angiotensīna II receptoru blokatorus, nav, šīs grupas zālēm var būt līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotensīna II receptoru blokatoru terapiju uzskata par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīviem līdzekļiem, kuriem ir pierādīts drošuma profils lietošanai grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotensīna II receptoru blokatoriem nekavējoties jāpārtrauc, un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija.

Zināms, ka angiotensīna II receptoru blokatoru terapijas iedarbība otrajā un trešajā trimestrī rada toksisku ietekmi uz cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja angiotensīna II receptoru blokatoru iedarbība ir notikusi, sākot ar otro grūtniecības trimestri, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas angiotensīna II receptoru blokatorus, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu iespējamo hipotensijas rašanos (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošums, lietojot cilvēkiem grūtniecības laikā, nav pierādīts.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproductīvo toksicitāti, lietojot lielās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka krūts pienā. Aprēķināts, ka daļa no mātes devas, ko saņem zīdaiņi, nepārsniedz 15% (starpkvartīļu diapazons no 3 līdz 7%). Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma.

Informācija par telmisartāna lietošanu krūts barošanas laikā nav pieejama, tādēļ telmisartāns/amlodipīns nav ieteicams un krūts barošanas laikā priekšroka dodama alternatīviem ārstēšanas līdzekļiem ar labāk pierādītu drošuma profilu, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušo zīdaiņi.

Fertilitāte

Dati no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem ar fiksētu devu kombināciju vai atsevišķām sastāvdaļām nav pieejami.

Atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartāna un amlodipīna kombināciju nav veikti. Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar kalcija kanālu blokatoriem, ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz auglību nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jāņem vērā, ka, lietojot antihipertensīvo terapiju, transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā reizēm var rasties ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem rodas šīs nevēlamās blakusparādības, viņiem jāizvairās no potenciāli bīstamām aktivitātēm, piemēram, transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Nopietna sinkope var rasties reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1000 pacientiem).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot vienu no sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, pat ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Telmisartāna/amlodipīna drošums un panesamība ir vērtēta piecos kontrolētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 3500 pacientiem, no kuriem vairāk nekā 2500 saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežuma kategorijām, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Raventon	Telmisartāns	Amlodipīns
<i>Infekcijas un infestācijas</i>			
Retāk		augšējo elpceļu infekcija, tai skaitā faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, tai skaitā cistīts	
Reti	cistīts	sepsē, tai skaitā ar letālu iznākumu ¹	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Retāk		anēmija;	
Reti		trombocitopēnija, eozinofīlija	

Ļoti reti			leikocitopēnija, trombocitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			
Reti		paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija	
Ļoti reti			paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>			
Retāk		hiperkaliēmija	
Reti		hipoglikēmija (cukura diabēta slimniekiem), hiponatrēmija	
Ļoti reti			hiperglikēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>			
Retāk			garastāvokļa pārmaiņas
Reti	depresija, trauksme, bezmiegs		apjukums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Bieži	reibonis;		
Retāk	miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija		
Reti	sinkope, perifēra neiropātija, hipoestēzija, disgeizija, trīce		
Ļoti reti			ekstrapiramidālais sindroms, hipertonija
<i>Acu bojājumi</i>			
Bieži			redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju)
Retāk			redzes pavājināšanās
Reti		redzes traucējumi	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Retāk	vertigo		troksnis ausīs
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>			
Retāk	bradikardija, sirdsklauves		
Reti		tahikardija	
Ļoti reti			miokarda infarkts, aritmija, kambaru tahikardija, priekškambaru mirdzaritmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Retāk	hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums		
Ļoti reti			vaskulīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			

Retāk	klepus;	dispnoja	dispnoja, rinīts
Ļoti reti	intersticiāla plaušu slimība ³		
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>			
Bieži			izmaiņas resnās zarnas darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu)
Retāk	vēdersāpes, caureja, slikta dūša	flatulence	
Reti	vemšana, smaganu hipertrofija, dispepsija, sausa mute	nepatīkama sajūta vēderā	
Ļoti reti			pankreatīts, gastrīts
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Reti		patoloģiska aknu darbība, aknu darbības traucējumi ²	
Ļoti reti			hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (lielākoties atbilstošs holestāzei)
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Retāk	nieze	hiperhidroze	alopēcija, purpura, ādas krāsas pārmaiņas, hiperhidroze
Reti	ekzēma, eritēma, izsitumi	angioedēma (arī ar letālu iznākumu), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski izsitumi uz ādas, nātrene	
Ļoti reti			angioedēma, daudzformu eritēma, nātrene, ekzfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensitivitāte
Nav zināms			toksiska epidermas nekrolīze
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			
Bieži			potīšu pietūkums
Retāk	artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija		
Reti	sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)	cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			
Retāk		nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja	urinācijas traucējumi, pollakiūrija
Reti	niktūrija		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			

Retāk	erektilā disfunkcija		ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Bieži	perifēro tūsku		
Retāk	astēnija sāpes krūškurvī, nogurums, tūska		sāpes
Reti	vājums	gripai līdzīga slimība	
Izmeklējumi			
Retāk	paaugstināts aknu enzīmu līmenis	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	palielināta ķermeņa masa, samazināta ķermeņa masa
Reti	paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs, pazemināts hemoglobīna līmenis	

¹: notikums var būt nejauša atrade vai saistīts ar pašlaik nezināmu mehānismu.

²: lielākā daļa patoloģiskas aknu darbības / aknu darbības traucējumu gadījumu pēcreģistrācijas laikā, lietojot telmisartānu, radās japāņu izcelsmes pacientiem. Japāņu izcelsmes pacientiem šo nevēlamo blakusparādību iespējamība ir lielāka.

³: lietojot telmisartānu pēcreģistrācijas periodā, ziņots par intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (galvenokārt, par intersticiālu pneimoniju un eozinofilu pneimoniju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija, bradikardija, reibonis, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā, un ir ziņots arī par akūtu nieru mazspēju.

Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu.

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūsku, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidruma pārslodze) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.

Terapija

Pacients stingri jānovēro un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no tā, cik ilgs laiks pagājis kopš zāļu lietošanas un kāda ir simptomu smaguma pakāpe. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas ārstēšanai var noderēt aktivētā ogle.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus uz muguras, paceļot ekstremitātes, un ātri jāinsteno sāls un šķidruma aizstājterapija. Jāsāk atbalstoša terapija.

Lai novērstu kalcija kanālu blokādes ietekmi, var noderēt kalcija glikonāta intravenoza ievadīšana. Dažos gadījumos var palīdzēt kuņģa skalošana. Veseliem brīvprātīgajiem tika novērots, ka aktivētās ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās

ātrumu. Amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību un telmisartānu nevar izdalīt no asinīm ar hemofiltrāciju un ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB) un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Telmisartāns/amlodipīns apvieno divus antihipertensīvus līdzekļus ar papildinošiem darbības mehānismiem, lai nodrošinātu asinsspiediena kontroli pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru blokators, telmisartāns un dihidropiridīna veida kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu vairāk, nekā lietojot katru sastāvdaļu atsevišķi.

Telmisartāna/amlodipīna lietošana vienu reizi dienā nodrošina efektīvu un stabilu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā terapeitisko devu diapazonā.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks (AT₁ tipa) angiotenzīna II receptoru blokators. Telmisartāns izspiež angiotensīnu II ar ļoti lielu afinitāti no tā saistīšanās vietām pie AT₁ apakštipa receptoriem, kas nodrošina angiotenzīna II zināmo iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT₁ receptoriem.

Saistīšanās ir ilgstoša.

Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tai skaitā AT₂ un citiem mazāk raksturotiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā nozīme nav zināma, nav zināma arī to pārmērīgas stimulācijas ar angiotensīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns, ietekme. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns neinhibē renīnu cilvēka plazmā un nebloķē jonu kanālus.

Telmisartāns neinhibē angiotensīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) - enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikinīna mediētās nevēlamās blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomāc angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Inhibējošā ietekme saglabājas 24 stundas un aizvien ir konstatējama pēc 48 stundām.

Pēc telmisartāna pirmās devas lietošanas antihipertensīvā darbība pakāpeniski kļūst redzama 3 stundu laikā. Maksimālais asinsspiediena pazeminājums parasti tiek sasniegts 4-8 nedēļas pēc terapijas sākuma un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme stabili saglabājas 24 stundas pēc zāļu lietošanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatori veikti asinsspiediena mērījumi. To apstiprina minimālās un maksimālās ietekmes attiecības mērījumi, kuri ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pēc 40 mg un 80 mg telmisartāna devu lietošanas konsekventi ir augstāki par 80%. Ir vērojama tendence devas saistībai ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā spiediena atgūšanai. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu nav konsekventi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsus. Zāļu diurētiskās un nātrijurētiskās ietekmes loma hipotensīvās darbības nodrošināšanā vēl ir jānosaka. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu antihipertensīvo līdzekļu grupu zālēm (pierādīts klīniskajos pētījumos, salīdzinot telmisartānu ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortazīdu un lisinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu ar telmisartānu, asinsspiediens vairāku dienu laikā bez pierādījumiem par atsītiena hipertensiju pakāpeniski atjaunojas pirmsterapijas līmenī.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā tiem, kuri klīniskajos pētījumos, kuros tieši salīdzināja divus antihipertensīvos līdzekļus, lietoja angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus.

Divos lielos randomizētos kontrolētos pētījumos (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) pētīja ACE inhibitora un angiotensīna II receptoru blokatora kombinācijas lietošanu.

ONTARGET pētījumu veica pacientiem, kuriem anamnēzē bija kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība vai 2. tipa cukura diabēts vienlaicīgi ar pierādījumiem par mērķa orgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumu veica pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šie pētījumi neliecināja par būtisku labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai kardiovaskulāriem iznākumiem un mirstību, bet novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūta nieru bojājuma un/vai hipotensijas risku salīdzinājumā ar monoterapiju. Ņemot vērā līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti ir nozīmīgi arī citiem ACE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ ACE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) pētījums bija plānots tā, lai pārbaudītu, kādu ieguvumu sniedz aliskirēna pievienošana ACE inhibitora vai angiotensīna II receptoru blokatora standarta terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, kardiovaskulāru slimību vai šīm abām slimībām. Pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Gan kardiovaskulāras nāves, gan insulta gadījumi skaitliski biežāk bija aliskirēna grupā nekā placebo grupā un par konkrētām nevēlamām blakusparādībām un būtiskām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi) aliskirēna grupā tika ziņots biežāk nekā placebo grupā.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīnu grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēnas darbības kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un tas nomāc kalcija jonu ieplūšanu sirds un asinsvadu gludo muskuļu šūnās caur membrānu. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānisms ir saistīts ar tiešu relaksējošu ietekmi uz asinsvadu gludajiem muskuļiem, kā rezultātā samazinās asinsvadu perifērā pretestība un pazeminās asinsspiediens. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir diezgan selektīvs pret asinsvadiem, asinsvadu gludo muskuļu šūnās tas ietekmē vairāk nekā sirds muskuļa šūnas.

Hipertensijas slimniekiem zāļu lietošana vienu reizi dienā nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus 24 stundu intervālā. Tā kā iedarbība sākas lēnām, akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga iezīme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas mazināja nieru asinsvadu pretestību, palielināja glomerulārās filtrācijas ātrumu un nodrošināja efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainot filtrēto frakciju un neizraisot proteinūriju.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nevēlamu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un ir piemērota pacientiem ar bronhiālo astmu, cukura diabētu un podagra.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamikas pētījumos un uz slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II - IV funkcionālās klases (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot pēc slodzes panesamības, kreisā kambara izviedes frakcijas un klīniskiem simptomiem.

Placebo kontrolētā pētījumā (PRAISE), kurš plānots tā, lai novērtētu pacientus ar III - IV funkcionālās klases (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju, kuri saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un ACE inhibitorus, pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja mirstības vai kombinētas mirstības un saslimstības ar sirds mazspēju riska pieaugumu.

Novērošanas rakstura ilgstošā, ar placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV funkcionālās klases (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradēm, kas liecina par išēmisku slimību, un kuri lieto stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūska.

Telmisartāns/amlodipīns

Astoņas nedēļas ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu faktoriālā pētījumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg) ārstēšana ar katru telmisartāna/amlodipīna kombinācijas devu nodrošināja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un labākus kontroles rādītājus nekā atbilstošo sastāvdaļu monoterapija.

Konstatēja, ka telmisartāns/amlodipīns nodrošina ar devu saistītu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos terapeitisko devu diapazonā par -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) un -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazeminājumu līdz < 90 mmHg sasniedza attiecīgi 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacientu. Vērtības ir koriģētas atbilstoši sākotnējam rādītājam un valstij.

Lielākais antihipertensīvais efekts tika sasniegts 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Apakšgrupā, kurā bija iekļauti 1050 pacienti ar vidēji smagu līdz smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg), 32,7 – 51,8% pacientu bija pietiekama atbildes reakcija pret telmisartāna vai amlodipīna monoterapiju.

Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju

(-22,2/-17,2 mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna (-21,0/-17,6 mmHg), un saistītas ar nozīmīgi mazākiem tūskas rādītājiem (1,4%, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5%, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automatizēta ambulatora asinsspiediena uzraudzība (ABPM; *ambulatory blood pressure monitoring*) 562 pacientu apakšgrupā apstiprināja rezultātus, kas sasniegti stacionārā, sistolisko un diastolisko asinsspiedienu pazeminot konsekventi visā 24 stundu zāļu lietošanas periodā.

Vēl vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvu vielu kontrolētā paralēlu grupu pētījumā telmisartānu/amlodipīnu (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg) saņēma pavisam 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija atbilstoši kontrolēts ar 5 mg amlodipīna. Pēc 8 nedēļas ilgas ārstēšanas katra kombinācija bija statistiski ticama labāka par abām amlodipīna monoterapijas devām, vērtējot sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanu (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna, un lielāki diastoliskā asinsspiediena kontroles rādītāji salīdzinājumā ar atbilstošām monoterapijām (56,7%, 63,8%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42%, 56,7%, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūskas rādītāji bija nozīmīgi mazāki, nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4% salīdzinājumā ar 24,9%).

Citā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvu vielu kontrolētā paralēlu grupu pētījumā telmisartānu/amlodipīnu (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg) saņēma pavisam 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija atbilstoši kontrolēts ar 5 mg amlodipīna. Pēc 8 terapijas nedēļām katra no kombinācijas sastāvdaļām bija statistiski ticami pārāka par amlodipīna monoterapiju, vērtējot diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar -7,4/-6,5 mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un tika sasniegti labāki diastoliskā asinsspiediena normalizācijas rādītāji salīdzinājumā ar monoterapiju (63,7%, 66,5%, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojuma pētījumos, kurus veica vēl papildus 6 mēnešus, telmisartāna/amlodipīna ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt pierādīja, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija atbilstoši kontrolēts ar 40 mg/10 mg telmisartāna/amlodipīna, palielinot telmisartāna/amlodipīna devu līdz 80 mg/10 mg, asinsspiediens pazeminājās vairāk.

Telmisartāna/amlodipīna nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība klīniskajā programmā bija maza, terapijas nevēlamas blakusparādības radās tikai 12,7% pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kādas paredzamas, pamatojoties uz telmisartāna un amlodipīna drošuma profilu. Jaunas vai smagākas nevēlamās blakusparādības nav novērotas. Ar tūsku saistīti traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma telmisartānu/amlodipīnu, radās pārliecinoši retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas rādītāji bija 1,3%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg telmisartāna/amlodipīna, 8,8%, lietojot 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg telmisartāna/amlodipīna, un 18,4%, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuru stāvoklis netiek kontrolēts ar 5 mg amlodipīna, tūskas rādītāji bija 4,4%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg amlodipīna, un 24,9%, lietojot 10 mg amlodipīna.

Telmisartāna/amlodipīna antihipertensīvais efekts bija līdzīgs neatkarīgi no vecuma un dzimuma, kā arī pacientiem ar cukura diabētu un bez tā.

Telmisartāns/amlodipīns ir pētīts tikai pacientiem ar hipertensiju. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus telmisartānam/amlodipīnam visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētu devu kombinācijas farmakokinētika

Telmisartāna/amlodipīna uzsūkšanās ātrums un apjoms atbilst atsevišķu tablešu veidā lietota telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai.

Uzsūkšanās

Telmisartāns uzsūcas strauji, taču absorbētais daudzums ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50%. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem koncentrācijas plazmā-laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) samazinājums ir robežās no aptuveni 6% (40 mg deva) līdz aptuveni 19% (160 mg deva). Trīs stundas pēc zāļu lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartānu lieto tukšā dūšā vai kopā ar uzturu.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīna uzsūkšanās ir laba, maksimālo līmeni asinīs sasniedzot 6 - 12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64 - 80%. Uztura uzņemšana neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu.

Vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5% asinsritē esošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns tiek metabolizēts, piesaistot pie pamatsavienojuma glikuronīda. Konjugātam farmakoloģiska iedarbība nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90%) tiek metabolizēts aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponenciāla sadalīšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (AUC) palielinās disproporcionāli devai. Pierādījumu par ieteicamajā devā lietota telmisartāna klīniski nozīmīgu uzkrāšanos nav. Sievietēm koncentrācija plazmā bija augstāka nekā vīriešiem, bez būtiskas ietekmes uz efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā tiek izvadīts ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izvadīšana ar urīnu ir <1% devas. Kopējais plazmas klīrens (Cl_{tot}) ir liels (aptuveni 1000 ml/min) salīdzinājumā ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas, kas atbilst zāļu lietošanai vienu reizi dienā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc nepārtrauktas 7-8 dienu lietošanas. 10% sākotnējā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka neliela telmisartāna AUC samazināšanās varētu izraisīt terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un līmeni plazmā nav konstatējama. Lietojot par 40 mg lielākas devas, C_{max} un mazākā mērā AUC palielinās disproporcionāli.

Amlodipīna farmakokinētika ir lineāra.

Pediātriskā populācija (līdz 18 g.v.)

Farmakokinētikas dati par pediātrisko populāciju nav pieejami.

Dzimums

Novēroja telmisartāna koncentrācijas plazmā atšķirības, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāks nekā vīriešiem.

Gados vecāki cilvēki

Telmisartāna farmakokinētika jauniem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākām un jaunākām personām ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir nosliece samazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas plazmā dubultošanos. Taču zemāku koncentrāciju plazmā novēroja pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem veic dialīzi. Pētāmām personām ar nieru mazspēju telmisartāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām un to nav iespējams izvadīt ar dialīzi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem liecināja par telmisartāna absolūtās biopieejamības palielināšanos līdz gandrīz 100%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrens, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes profili nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. Tas ir apstiprināts subhroniskā (13 nedēļas ilgā) toksicitātes pētījumā žurkām, kurā pārbaudīja telmisartāna un amlodipīna devas 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Turpmāk aprakstīti preklīniskie dati, kas pieejami par šīs fiksētu devu kombinācijas sastāvdaļām.

Telmisartāns

Preklīniskajos drošuma pētījumos devas, kas rada līdzīgu kopējo iedarbību tai, kāda vērojama klīniski terapeitiskā diapazonā, izraisīja asins sarkano šūnu parametru (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta) samazināšanos, nieru hemodinamikas pārmaiņas (paaugstināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa paaugstināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem konstatēja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski pastarpinātās nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas gan angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, gan angiotensīna II receptoru blokatoru preklīniskajos pētījumos, novērsa, iekšķīgi papildus lietojot fizioloģisko sāls šķīdumu. Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīm pārmaiņām, kas ir arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotensīna II receptoru blokatoriem raksturīga ietekme, šķiet nav klīniskas nozīmes.

Pārlicinošus pierādījumus par teratogēnisku ietekmi neieguva, taču, lietojot toksisku telmisartāna devu, novēroja ietekmi uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāku ķermeņa masu un aizkavētu acu atvēršanos.

Pierādījumu par mutagenitāti un nozīmīgu klastogēnu iedarbību *in vitro* pētījumos, kā arī pierādījumu par kancerogēnītāti žurkām un pelēm nebija.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar žurkām un pelēm ir uzrādījuši aizkavētu dzemdību datumu, paildzinātas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot aptuveni 50 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 8 reizes* lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti ar amlodipīna besilātu 30 dienas ar devu, kas bija salīdzināma ar cilvēka devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg, tika konstatēts samazināts folikulus stimulējošā hormona un testosterona līmenis plazmā, kā arī spermas blīvuma samazināšanās un mazāks nobriedušo spermatīdu un *Sertoli* šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutāģenēze

Žurkām un pelēm, kas tika ārstētas ar uzturam pievienotu amlodipīnu divus gadus, koncentrācijās, kas nodrošina dienas devu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienā, kancerogenitātes pazīmes netika novērotas.

Visaugstākā deva (pelēm deva, kas līdzīga maksimālajai klīniski ieteicamajai devai 10 mg, balstoties uz aprēķinu mg/m², un žurkām divreiz* lielāka deva) bija tuvu maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika konstatēta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Pamatojoties uz pacienta masu 50 kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroksīds

Meglumīns
Povidons (K-25)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Magnija stearāts
Preželatinizēta ciete
Kukurūzas ciete
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletes alumīnija/OPA/alumīnija/PVH folijas blisterī un kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Reģ. nr. 19-0182

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10/2019
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 03/2024

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2024