КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенлорис 50 mg/5 mg филмирани таблетки
Тенлорис 50 mg/10 mg филмирани таблетки
Тенлорис 100 mg/5 mg филмирани таблетки
Тенлорис 100 mg/10 mg филмирани таблетки

Tenloris 50 mg/5 mg film-coated tablets
Tenloris 50 mg/10 mg film-coated tablets
Tenloris 100 mg/5 mg film-coated tablets
Tenloris 100 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тенлорис 50 mg/5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий *(losartan potassium*) и 6,94 mg амлодипинов безилат *(amlodipine besilate*) еквивалентен на 5 mg амлодипин *(amlodipine)*.
Тенлорис 50 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лосартан калий *(losartan potassium*) и 13,88 mg амлодипинов безилат *(amlodipine besilate*) еквивалентен на 10 mg амлодипин *(amlodipine)*.
Тенлорис 100 mg/5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лосартан калий *(losartan potassium*) и 6,94 mg амлодипинов безилат *(amlodipine besilate*) еквивалентен на 5 mg амлодипин *(amlodipine)*.
Тенлорис 100 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лосартан калий *(losartan potassium*) и 13,88 mg амлодипинов безилат *(amlodipine besilate*) еквивалентен на 10 mg амлодипин *(amlodipine)*.

Помощно вещество с известно действие: лактоза

	50 mg/5 mg филмирани таблетки	50 mg/10 mg филмирани таблетки	100 mg/5 mg филмирани таблетки	100 mg/10 mg филмирани таблетки
лактоза	51,95 mg	51,95 mg	103,88 mg	103,88 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Тенлорис 50 mg/5 mg филмирани таблетки: филмираните таблетки са кафяво-оранжеви, овални (15 mm x 7 mm), леко двойноизпъкнали.
Тенлорис 50 mg/10 mg филмирани таблетки: филмираните таблетки са червено-кафяви, овални (15 mm x 7 mm), леко двойноизпъкнали.
Тенлорис 100 mg/5 mg филмирани таблетки: филмираните таблетки са розови, овални (18 mm x 9 mm), двойноизпъкнали.
Тенлорис 100 mg/10 mg филмирани таблетки: филмираните таблетки са жълто-кафяви, овални (18 mm x 9 mm), двойноизпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония. Тенлорис е показан за заместителна терапия при пациенти, чието артериално кръвно налягане се контролира адекватно с лосартан и амлодипин, приемани едновременно в същите дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната дозировка на Тенлорис е една таблетка дневно.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаването към Тенлорис, пациентите трябва да бъдат контролирани на постоянни дози от монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Тенлорис трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на преминаването.

Ако е необходима промяна на дозата, трябва да се извършва чрез индивидуално титриране на всяка от отделните съставки на комбинирания лекарствен продукт.

Напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст се препоръчват обичайните режими на дозиране като повишаването на дозата трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Амлодипин, използван в подобни дози при пациенти в напреднала възраст или по-млади, се понася еднакво добре.
Обикновено не се налага корекция на дозата на лосартан при по-възрастните, въпреки че при пациентите над 75-годишна възраст следва да се обмисли започване на лечението с 25 mg лосартан.

Употреба при пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. лекувани с високи дози диуретици), трябва да се има предвид начална доза лосартан от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза на Тенлорис при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва стандартната доза. Амлодипин не се диализира.
Не се налага корекция на началната доза на лосартан при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане
Тенлорис е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

При пациентите с анамнеза за чернодробно увреждане трябва да се има предвид по-ниска доза лосартан. Няма терапевтичен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане.
Не са установени дозови препоръки за амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, затова се налага внимателен подбор на дозата като трябва да се започне с най-ниската доза от диапазона на дозиране (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Тенлорис при деца под 18 години не са установени. Тенлорис не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

Начин на приложение
Тенлорис може да се приема с или без храна. Препоръчва се Тенлорис да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Едновременната употреба на Тенлорис с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност
Ангиоедем. Пациенти с анамнеза за ангиоедем (подуване на лицето, устните, гърлото и/или езика) трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.8).

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

Хипотония и водно-електролитен дисбаланс
Симптоматична хипотония, особено след първата доза и след повишаване на дозата, може да се появи при пациенти със загуба на обем и/или натрий при интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Тенлорис, или трябва да се използва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

Електролитен дисбаланс
Електролитните дисбаланси са чести при пациенти с бъбречно увреждане, с или без диабет, и трябва да бъдат овладени. При клинично проучване, проведено при пациенти с диабет тип 2 с нефропатия, честотата на хиперкалиемията е по-висока в групата, лекувана с лосартан в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8). Следователно, плазмените концентрации на калий, както и стойностите на креатининовия клирънс трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и креатининов клирънс между 30-50 ml/ min.
Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. продукти, съдържащи триметоприм) едновременно с лосартан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бъбречна трансплантация

Няма натрупан опит с Тенлорис при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм
Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, употребата на Тенлорис не се препоръчва.

Коронарна болест на сърцето и мозъчносъдова болест
Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечносъдова и мозъчносъдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Пациенти със сърдечна недостатъчност
При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречно увреждане, съществува - както и при други лекарствени продукти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система - риск от тежка артериална хипотония и (често остра) бъбречна недостатъчност. Няма достатъчно терапевтичен опит с лосартан при пациенти със сърдечна недостатъчност и съпровождащо тежко бъбречно увреждане, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV), както и при пациенти със сърдечна недостатъчност и симптоматични животозастрашаващи сърдечни аритмии. Поради това лосартан трябва да се използва с повишено внимание при тези групи пациенти. Комбинацията от лосартан и бета-блокер трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 5.1).

Блокерите на калциевите канали, като амлодипин в Тенлорис, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност. При дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) докладваните случаи на белодробен оток са по-високи в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1).

Пациенти с нарушена чернодробна функция
Тенлорис не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; дозови препоръки не са установени. Затова амлодипин трябва да се назначи с най-ниската доза от края на диапазона на дозиране като трябва да се използва повишено внимание, както при първоначалното лечение така и при повишаване на дозата. Въз основа на фармакокинетичните данни, които показват значително повишаване на плазмените концентрации на лосартан при пациенти с цироза, трябва да се има предвид по-ниска доза при пациентите с анамнеза за чернодробно увреждане. Няма терапевтичен опит с лосартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това лосартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане
В резултат на инхибиране на системата ренин - ангиотензин, са докладвани промени в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност (по-специално, при пациенти, чиято бъбречна функция зависи от системата ренин - ангиотензин - алдостерон, като тези с тежка сърдечна недостатъчност или предварително съществуваща бъбречна дисфункция). Както и при други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин -ангиотензин-алдостерон, при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек са били докладвани повишение на кръвната урея и серумния креатинин; като тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението. Лосартан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Амлодипин може да се използва при тези пациенти в обичайни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Употреба при пациенти в напреднала възраст
При пациенти в напреднала възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност
Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIRA) не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължителната терапия с лосартан не се счита за жизнено необходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с лосартан трябва да бъде преустановено незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други предупреждения и предпазни мерки
Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, лосартан и останалите ангиотензинови антагонисти са очевидно по-малко ефективни за понижаването на кръвното налягане при черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при популацията хипертоници от черната раса.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Педиатрична популация

Амлодипин/лосартан не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Тенлорис съдържа лактоза и натрий.
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията
Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между Тенлорис и останалите лекарствени продукти.

Взаимодействия свързани с лосартан

Други антихипертензивни средства могат да повишат хипотензивното действие на лосартан. Едновременното използване с други вещества, които могат да индуцират хипотония като нежелана реакция (като трициклични антидепресанти, антипсихотици, баклофен, амифостин) може да повиши риска от хипотония.

Лосартан се метаболизира предимно от цитохром P450 (CYP) 2C9 до активен карбокси-киселинен метаболит. При клинично изпитване е установено, че флуконазол (инхибитор на CYP2C9) намалява експозицията на активния метаболит с приблизително 50%. Установено е, че едновременното лечение с лосартан и рифампицин (индуктор на метаболизиращите ензими) води до понижение на плазмената концентрация на активния метаболит с 40%. Клиничното значение на този ефект не е известно. Не е установена разлика в експозицията при едновременно лечение с флувастатин (слаб инхибитор на CYP2C9).

Както и при други лекарствени продукти, които блокират ангиотензин II или неговите ефекти, едновременното използване на други лекарствени продукти, които задържат калий (напр. калий-съхраняващи диуретици: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могат да повишат нивата на калий (напр. хепарин, лекарства, съдържащи триметоприм), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до повишаване на серумния калий. Едновременното приложение не се препоръчва.

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени по време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Много редки случаи са съобщавани също и с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Едновременното прилагане на литий и лосартан трябва да се предприема с повишено внимание. Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва наблюдение на серумните нива на литий по време на едновременното приложение.

Когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти или диуретици и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможно е развитие на остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

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

Сокът от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират ензимите CYP450 и могат да понижат концентрацията на активния метаболит на лосартан, което може да намали терапевтичния му ефект. Консумацията на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с лосартан**.**

Взаимодействия свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори: едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могат да доведат до значително повишаване на експозицията на амлодипин, което има като резултат повишен риск от хипотония. Клиничната картина на тези ФК вариации може да бъде по-изразена при пациенти в напреднала възраст. По тази причина може да се наложи клиничен мониторинг и корекция на дозата.

Индуктори на CYP3A4: При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).
Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което води до засилване на ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): при животни е наблюдавана летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, податливи на злокачествена хипертермия при контрола на злокачествената хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти
Ефектите на амлодипин върху понижаване на кръвното налягане засилват ефекта на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е необходимо.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Кларитромицин: Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Циклоспорин: Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%). Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Симвастатин: Едновременното и многократно приложение на дози от 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин със 77%. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

При клинични проучвания за взаимодействие, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Педиатрична популация
Няма проведени проучвания за лекарствени взаимодействия при педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лосартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIPA е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, малко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIPA) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен, ако продължаването на AIIPA терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност.

Ако се установи бременност, лечението с AIIPA трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на AIIPA по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на AIIPA от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.
Новородени, чийто майки са приемали AIIPA, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин
Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена.
При проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).
Употребата по време на бременност се препоръчва само, когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Лосартан
Липсва информация относно употребата на лосартан по време на кърмене.

Амлодипин
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 - 7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради тази причина Тенлорис не се препоръчва, а се предпочита алтернативна терапия, с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или преждевременно родени деца.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали са били докладвани обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има в предвид, че при антихипертензивната терапия могат да се проявят виене на свят, сънливост, по-специално по време на започване на лечението или при повишаване на дозата. Препоръчва се внимание, особено в началото на лечението.

Амлодипин може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин почувстват замаяност, главоболие, умора или гадене, способността за реагиране може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Лосартан
Най-често докладваното нежелано събитие при клиничните изпитвания е било световъртеж.

Амлодипин
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението са сънливост, виене на свят, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болки в корема, гадене, подуване на глезените, отоци и умора

Таблично представяне на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечението с амлодипин или лосартан проявени отделно и се класифицират според MedDRA системо-органи класове и при честота по следния начин:
- Много чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100 до <1/10)
- Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
- Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо-органни класове	**Нежелани реакции**	**Честота**	
		Амлодипин	**Лосартан**
Инфекции и инфестации	инфекции на уринарния тракт	-	с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения	много редки	-
	тромбоцитопения	много редки	с неизвестна честота
	анемия	-	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система	анафилактични реакции	-	редки
	ангиоедем*	много редки	редки
	васкулит**	-	редки

	реакции на свръхчувствителност	много редки	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	хипергликемия	много редки	-
Психични нарушения	инсомния/нарушения на съня (включително безпокойство)	нечести	-
	депресия	нечести	с неизвестна честота
	объркаост	редки	-
Нарушения на нервната система	замаяност	чести	чести
	сънливост	чести	нечести
	главоболие	чести	нечести
	нарушения на съня	-	нечести
	парестезия	нечести	-
	хипотензия	нечести	-
	тремор	нечести	-
	дисгеузия	нечести	с неизвестна честота
	синкоп	нечести	-
	хипертонус (повишен мускулен тонус), периферна невропатия	много редки	-
	мигрена	-	с неизвестна честота
	екстрапирамидни нарушения	с неизвестна честота	
Нарушения на очите	зрителни нарушения (включително диплопия)	чести	-
Нарушения на ухото и лабиринт	вертиго	-	чести
	тинитус	нечести	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	палпитации	чести	нечести
	стенокардия	-	нечести
	аритмия, (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	нечести	-
	миокарден инфаркт	много редки	
Съдови нарушения	зачервяване	чести	-
	(ортостатична) хипотония (включително дозо-свързани ортостатични ефекти) ‖	-	нечести
	хипотония	нечести	-
	васкулит	много редки	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	чести	-
	ринит	нечести	-
	кашлица	нечести	с неизвестна честота

Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	чести	нечести
	гадене, диспепсия, променена чревна перисталтика (включително диария и запек)	чести	-
	повръщане, сухота в устата	нечести	-
	запек	-	нечести
	гастрит, хиперплазия на венците	много редки	-
	диария	-	с неизвестна честота
	интестинален ангиоедем	-	редки
Хепатобилиарни нарушения	хепатит	много редки	редки
	панкреатит	много редки	с неизвестна честота
	анормална функция на черния дроб	-	с неизвестна честота
	жълтеница	много редки	-
	повишаване на чернодробните ензими***	много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	нечести	нечести
	алопеция, пурпура, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, екзантем	нечести	-
	пруритус	нечести	с неизвестна честота
	уртикария	нечести	с неизвестна честота
	фоточувствителност	много редки	с неизвестна честота
	еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke	много редки	-
	токсична епидермална некролиза	с неизвестна честота	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	подуване на глезените, мускулни крампи,	чести	-
	миалгия	нечести	с неизвестна честота
	артралгия	нечести	с неизвестна честота
	рабдомиолиза	-	с неизвестна честота
	болки в гърба	нечести	с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нарушения на микцията, никтурия, повишена честота на уриниране	нечести	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	еректилна дисфункция/импотентност	нечести	с неизвестна честота
	гинекомастия	нечести	-
	умора	чести	нечести

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	едем	много чести	нечести
	астения	чести	нечести
	физическо неразположение	нечести	с неизвестна честота
	болка	нечести	-
	болка в гърдите	нечести	-
	грипоподобни симптоми	-	с неизвестна честота
Изследвания	хиперкалиемия	-	чести
	повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) §	-	редки
	хипонатриемия	-	с неизвестна честота
	повишаване на теглото, отслабване	нечести	-

*Включително оток на ларинкса, глотиса, лицето, устните, фаринкса и/или езика (причинява обструкция на дихателните пътища), а при някои от тези пациенти е съобщавано за ангиоедем в миналото във връзка с прилагането на други лекарства, включително АСЕ-инхибитори

∗ ∗ Включително пурпура на Henoch-Schönlein

‖ Особено при пациенти с намален вътресъдов обем, например пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при лечение с високи дози диуретици

§ обикновено не се наблюдава след прекратяване на лечението

*** Предимно в съответствие с холестаза.

Лосартан

Честота на нежеланите лекарствени реакции, установени по време на плацебо-контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит

Нежелана реакция	**Честота на нежеланите реакции по показания**			**Други**
	Хипертензивни пациенти с левокамерна хипертрофия	**Хронична сърдечна недоста-тъчност**	**Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**	**Пост-маркетингов опит**
Нарушения на кръвта и лимфната система				
анемия		чести		с неизвестна честота
тромбоцитопения				с неизвестна честота
Нарушения на имунната система				
реакции на свръх-чувствителност анафилактични реакции, ангиоедем*, и васкулит**				редки
Психиатрични нарушения				
депресия				с неизвестна честота
Нарушения на нервната система				
замайване	чести	чести	чести	
главоболие		нечести		
парестезия		редки		
мигрена				с неизвестна честота

дисгеузия				с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта				
вертиго	чести			
тинитус				с неизвестна честота
Сърдечни нарушения				
синкоп		редки		
предсърдно мъждене		редки		
мозъчносъдов инцидент		редки		
Съдови нарушения				
(ортостатична) хипотония (включително дозо-свързани ортостатични ефекти)‖		чести	чести	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
диспнея		нечести		
кашлица		нечести		с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения				
диария		нечести		с неизвестна честота
гадене		нечести		
повръщане		нечести		
интестинален ангиоедем				редки
Хепатобилиарни нарушения				
панкреатит				с неизвестна честота
хепатит				редки
нарушения на чернодробната функция				с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
уртикария		нечести		с неизвестна честота
пруритус		нечести		с неизвестна честота
обрив		нечести		с неизвестна честота
фоточувствителност				с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
миалгия				с неизвестна честота
артралгия				с неизвестна честота
рабдомиолиза				с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
бъбречно увреждане		чести		

бъбречна недостатъчност		чести		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
еректилна дисфункция/импо-тентност				с неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
астения	чести	нечести	чести	
умора	чести	нечести	чести	
физическо неразположение				с неизвестна честота
Изследвания				
хиперкалиемия		нечести†	чести‡	
повишаване на уреата в кръвта, серумния креатинин и серумния калий		чести		
хипонатриемия				с неизвестна честота
хипогликемия			чести	

*Включително подуване на ларинкса, глотиса, лицето, фаринкс и/или езика (причинявайки обструкция на въздухоносните пътища); при някой от тези пациенти е докладван ангиоедем в миналото във връзка с приема на други лекарства, включително ACE инхибитори

**Включително пурпура на Henoch-Schönlein

‖Особено при пациенти с вътресъдови нарушения, напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или третирани с високи дози диуретици

† ‡При клинично проучване, проведено при пациенти с тип 2 диабет с нефропатия, 9,9% от пациентите, лекувани с лосартан таблетки развиват хиперкалиемия> 5,5 mmol/l и 3,4% от пациентите, лекувани с плацебо.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:
Като резултат от потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, има съобщения за промени в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност при пациенти, изложени на риск; тези промени в бъбречната функция могат да бъдат обратими при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Наличните данни показват, че предозирането с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония достигаща до шок с фатален изход. Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Има ограничени данни по отношение на предозиране с лосартан при хора. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония и тахикардия. Брадикардия може да настъпи от парасимпатиковата (вагусова) стимулация.

Лечение на интоксикацията

В някои случаи може да бъде от полза стомашна промивка. След перорален прием е показано прилагане на достатъчна доза активен въглен. При здрави доброволци използването на въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин е показало намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин.

Клинично- значимата хипотония поради предозиране на Тенлорис изисква активна сърдечносъдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали.
Както лосартан, така и амлодипин не се отстраняват чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства повлияващи ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни антагонисти и калциеви антагонисти, АТС код: C09DB06

Лосартан
Лосартан е синтетичен перорален антагонист на ангиотензин II рецептор (тип AT_1). Ангиотензин II, мощен вазоконстриктор, е основен активен хормон на системата ренин-ангиотензин и е основен определящ фактор в патофизиологията на хипертонията. Ангиотензин II се свързва с AT_1 - рецепторът, който се намира в много тъкани (напр. васкуларната гладка мускулатура, надбъбречната жлеза, бъбреците и сърцето) и предизвиква важни биологични действия, включително вазоконстрикция и отделяне на алдостерон. Също така, ангиотензин II стимулира пролиферацията на клетките на гладката мускулатура.

Лосартан селективно блокира AT_1 рецептора. *In vitro* и *in vivo* лосартан и неговият физиологично активен карбоксилен метаболит (E-3174) блокират всички действия на ангиотензин II, независимо от източника и пътя на синтеза.

Лосартан няма агонистичен ефект и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали важни в сърдечносъдовата регулация. При това лосартан не инхибира ACE (киназа II), ензимът, който разгражда брадикинините. Следователно, няма потенциране на предизвиканите от брадикинин нежелани ефекти.

По време на приложение на лосартан, премахването на ангиотензин II негативното въздействие върху ренината секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност (PRA). Повишаването на PRA води до повишаване на ангиотензин II в плазмата. Въпреки тези повишения, антихипертензивният ефект и потискането на плазмените концентрации алдостерон се поддържат, показвайки ефективна блокада на ангиотензин II рецептора. След прекъсване на лосартан, PRA стойностите на ангиотензин II спадат до три дни до изходните стойности.

И лосартан и неговия основен активен метаболит имат много по-голям афинитет към AT_1 – рецептора, отколкото към AT_2-рецептора. Активният метаболит е 10- до 40- пъти по-активен от лосартан по сила на тази основа.

В проучване, проведено специално, за да се оценят случаите на кашлица при пациенти, честотата на кашлицата наблюдавана при тези, лекувани с лосартан или хидрохлоротиазид е подобна, и значително по-ниска отколкото при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. В допълнение, при обобщен анализ на 16 двойно-слепи изследвания, проведени с 4 131 пациенти, случаите на спонтанно докладвана кашлица при пациентите, лекувани с лосартан, е подобна (3,1%) както при тези третирани с плацебо (2,6%) или хидрохлоротиазид (4,1%), докато случаите при АСЕ-инхибиторите са 8,8%.

При хипертоници без диабет с протеинурия, приложението на лосартан калий значително намалява протеинурията, частичната екскреция на албумин и IgG. Лосартан запазва скоростта на гломерулна филтарция и намалява филтрираната фракция. Като цяло, лосартан води до намаляване на пикочната киселина в серума (обикновено < 0,4 mg/dl), което е постоянно при хронично лечение.

Лосартан няма ефект върху автономните рефлекси и няма продължителен ефект върху плазмения норепинефрин.

При пациенти с левокамерна недостатъчност, дози от 25 mg и 50 mg лосартан водят до позитивни хемодинамични и неврохормонални ефекти, характеризиращи се с повишаване на сърдечния индекс и намаляване на вклиненото белодробно капилярно налягане, системната съдова резистентност, средното системно артериално налягане и сърдечната честота, и съответно намаление на циркулиращите нива на алдостерон и норепинефрин. Появата на хипотония при тези пациенти със сърдечна недостатъчност е дозо-зависима.

Хипертонични изпитвания

При контролирани клинични изпитвания върху пациенти с лека до средна есенциална хипертония, прилагането на лосартан един път дневно, е предизвикало статистически значимо понижение на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Измерванията на кръвното налягане 24-часа след дозиране отнесено към 5-6 часа след дозата показва относително плавна редукция на кръвното налягане за период от 24 часа; естествените дневни ритми се запазват. Редукцията на кръвното налягане към края на дозовия интервал е била приблизително 70-80 % от ефекта, наблюдаван 5-6 часа след прилагане на дозата.

Спирането на лосартан, при хипертонични пациенти, не е водело до рязко възстановяване на кръвното налягане (рибаунд). Независимо от значителното намаляване на кръвното налягане, прилагането на лосартан не е оказало клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Лосартан е еднакво ефективен за мъже и жени, за по-млади (под 65 години) и по-стари хипертоници.

<u>Проучване LIFE</u>
Проучването **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint Reduction in Hypertension (LIFE) е

рандомизирано, тройно-сляпо, активно контролирано проучване с 9 193 хипертензивни пациенти на възраст от 55 до 80 години с документирана с ЕКГ левокамерна хипертрофия. Пациентите са рандомизирани за прием ежедневно на лосартан 50 mg или един път дневно на атенолол 50 mg. Ако не се постигне целевата стойност на кръвното налягане (< 140/90 mmHg), се добавя първо хидрохлортиазид (12,5 mg) и, ако е необходимо, дозата на лосартан или атенолол се увеличава до 100 mg един път дневно. Други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери, се добавят при необходимост за достигане на целевите стойности на кръвното налягане.
Средната продължителност на проследяването е 4,8 години.
Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност, измерени по намалението на комбинираната честота на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда. При двете групи кръвното налягане се понижава значително до близки нива. Лечението с лосартан води до 13,0% понижение на риска (p = 0,021, 95% интервал на доверителност 0,77-0,98) в сравнение с атенолол при пациенти, достигащи първичната съставна крайна точка. Това допринася основно за намаление на честотата на инсулта. Лечението с лосартан намалява риска от инсулт с 25 % в сравнение с атенолол (p = 0,001 95 % интервал на доверителност 0,63-0,89). Честотите на сърдечносъдово обусловена смърт и инфаркт на миокарда не се различават значително между провеждалите лечение групи.

Раса
В проучването LIFE пациентите от черната раса, лекувани с лосартан, са с по-висок риск от достигане на първичната комбинирана крайна точка, т.е. кардиоваскуларно събитие (напр. сърдечен инфаркт, сърдечносъдова смърт) и особено инсулт, отколкото пациентите от черната раса, лекувани с атенолол. Поради това резултатите, наблюдавани при лосартан в сравнение с атенолол в проучването LIFE по отношение на сърдечносъдовата заболеваемост/смъртност, не са приложими за пациенти от черната раса с хипертония и левокамерна хипертрофия.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

<u>Амлодипин</u>

Амлодипин е йонен калциев инхибитор от групата на дихидропиридините (блокер на бавните канали или антагонист на калциевия йон), който потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу която сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертензия дозирането веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане в легнало и изправено положение в продължение на 24 часа. Поради бавното начало на действие острата хипотония не се среща при приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти с коронарна болест на сърцето (ИБС)
Ефективността на амлодипин при предотвратяване на клинични прояви при пациенти с коронарна болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, мулти-центрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 1997 пациенти. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са били лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са били лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия на статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Ключовите резултати за ефикасност са представени в таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации поради стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

	Сърдечносъдови събития, No. (%)			Амлодипин с/у Плацебо	
Резултати	Амлодипин	Плаце-бо	Еналаприл	Съотношение на риска (95% CI)	*P* нива
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечносъдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Отделните компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03

Хоспитализация поради стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Инсулт или ПИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Повторен сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Новопоявило се периферно съдово заболяване	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Съкращения: ЗСН застойна сърдечна недостатъчност; CI- доверителен интервал; МИ- инфаркт на миокарда; ПИА преходна исхемична атака.

Употреба при пациенти с хипертония
Рандомизирано двойносляпо проучване за заболеваемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечносъдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] P <0,001). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност
Хемодинамичните проучвания и контролираните клинични изпитвания с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, измерено чрез поносимостта на натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничната симптоматика.

Едно плацебо-контролирано клинично изпитване (PRAISE), предназначено да оценява пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че приложението на амлодипин не води до повишен риск от смъртност или комбинирани смъртност и заболеваемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяването на пациентите при продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE 2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност без клинични симптоми или обективни находки, предполагаща се, че е на основата на исхемична болест и приемащи стабилни дози АСЕ-инхибитори, дигиталис и диуретици амлодипин няма ефект върху общата кардиоваскуларна смъртност. При същата популация амлодипин е бил свързан с повишаване на съобщенията за белодробен оток.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Лосартан
След перорално приложение лосартан се абсорбира добре и при метаболизма при първо преминаване формира активен карбоксилнокиселинен метаболит и други неактивни метаболити. Системната бионаличност на лосартан таблетки е приблизително 33 %. Средните върхови концентрации на лосартан и неговия активен метаболит се достигат съответно за 1 час и 3-4 часа.

Амлодипин
След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови плазмени нива между 6-12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност се очаква да бъде между 64 и 80%. Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Разпределение
Лосартан
Както лосартан, така и неговият активен метаболит се свързват в ≥ 99% с плазмените протеини, основно албумин. Обемът на разпределение на лосартан е 34 литра.

Амлодипин
Обемът на разпределение е около 21 l/kg. Ин витро изследвания са показали, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация
Лосартан
Около 14% от венозно и перорално приложената доза лосартан се превръща в неговия активен метаболит. След перорално и венозно приложение на белязан с ^{14}C- лосартан калий циркулиращата плазмена активност основно се дължи на лосартан и неговия активен метаболит. Минимално превръщане на лосартан в неговия активен метаболит се наблюдава при около един процент от участвалите в проучването индивиди.

Освен активния метаболит се формират и неактивни метаболити.

Амлодипин
Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране
Лосартан
Плазменият клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 600 ml/min и 50 ml/min. Бъбречният клирънс на лосартан и неговия активен метаболит е съответно около 74 ml/min и 26 ml/min. Когато лосартан се прилага перорално, около 4% от дозата се екскретира непроменена в урината, а около 6% от дозата се екскретира в урината като активен метаболит. Фармакокинетиката на лосартан и неговите метаболити е линейна при перорални дози лосартан калий до 200 mg.

След перорално приложение плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит спадат полиекспоненциално с терминално време на полуживот съответно 2 часа и 6-

9 часа. При дозиране един път дневно със 100 mg нито лосартан, нито неговият активен метаболит се натрупват значимо в плазмата.

За елиминирането на лосартан и неговите метаболити допринасят като жлъчната, така и уринната екскреция. След перорална доза/венозно приложение на белязан с ^{14}C лосартан при хора около 35%/43% от радиоактивността се открива в урината, а 58%/50% − във фекалиите.

Амлодипин
Крайният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Около 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

Бъбречно увреждане
Лосартан
Плазмените концентрации на лосартан не се променят при пациенти с креатининов клирънс над 10 ml/минута. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция AUC на лосартан е около 2 пъти по-висок при пациенти на хемодиализа.

Плазмените концентрации на активния метаболит не се променят при пациенти с бъбречно увреждане или на хемодиализа.

Нито лосартан, нито активния метаболит могат да бъдат отстранени с хемодиализа

Амлодипин
Амлодипин се метаболизира до неактивни метаболити. 10% от изходното съединение се екскретира непроменено в урината. Промените в концентрацията на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Чернодробно увреждане
Лосартан
При пациенти с лека до умерена алкохол-индуцирана чернодробна цироза, плазмените нива на лосартан и неговия активен метаболит след перорално приложение са съответно 5 и 1,7 пъти по-висока, отколкото при млади мъже доброволци (вж. точка 4.2 и 4.4).

Амлодипин
Много ограничени са данните по отношение на приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на по-дълъг полу-живот и увеличаване на AUC от около 40-60%.

Пол
Лосартан
При жени с хипертония плазмените нива на лосартан са до два пъти по-високи в сравнение с мъже с хипертония, докато плазмените нива на активния метаболит не се различава при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст
Лосартан
При пациенти в напреднала възраст с хипертония плазмените концентрации на лосартан и неговия активен метаболит не се различават съществено от тези при млади пациенти с хипертония.

Амлодипин
Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно на тези при пациенти в напреднала възраст и при млади индивиди. Клирънсът на амлодипин е с тенденция да се намалява, което води до повишение на „площта под кривата“ (AUC) и времето на полуживот при пациенти в напреднала възраст. Увеличението на AUC и елиминационния

полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за възрастовата група на пациентите в това проучване (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин

Репродуктивна токсичност
Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки са показали забавяне на термина, удължена продължителност на бременността и намаляване жизнеността на новородените при дози приблизително 50 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за хората на базата на mg/kg.

Увреждане на фертилитета
Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки 64 дни и женски 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти * максималната препоръчвана доза от 10 mg доза на базата на mg/m^2). При друго проучване с плъхове, мъжките плъхове са били лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, която е сравнима с доза за хора, на базата на mg/kg, са отчетени понижение на плазменият фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и броят на зрелите сперматозоиди и Сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза
Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки, близка до, а при плъхове- два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на mg/m^2) е била близка до максималната толерирана доза при мишки, но не за плъхове.
Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*На базата на пациенти с тегло 50 kg.

Лосартан
Предклиничните данни не показват някакъв специфичен риск за хора на базата на конвенционални проучвания за общ фармакологичен, генотоксичен и карциногенен потенциал. При проучвания за токсичност при многократно дозиране прилагането на лосартан индуцира понижаване на стойностите на червените кръвни телца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), повишаване на урея-N в серума и в отделни случаи повишение на серумния креатинин, намалено тегло на сърцето (без хистологична връзка) и стомашно-чревни промени (лезии на лигавицата, язви, ерозии, кръвоизливи). Както и други вещества, които директно въздействат върху системата ренин-ангиотензин, лосартан доказано индуцира нежелани реакции по отношение на късното развитие на плода, което води до смърт на плода и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
лактоза монохидрат
целулоза, прах (Е460)
нишесте, прежелатинизирано (царевично)
царевично нишесте
микрокристална целулоза (Е460)

силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат (E470b)
натриев нишестен гликолат (тип A)
жълт железен оксид (E172)

Филмово покритие:
поли(винилов алкохол)
титанов диоксид (E171)
макрогол 3000
талк (E553b)
червен железен оксид (E172)*
жълт железен оксид (E172)**

* наличен във филмираните таблетки 50 mg/5 mg, 50 mg/10 mg и 100 mg/5 mg
** наличен във филмираните таблетки 50 mg/5 mg и 100 mg/10 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC фолио, Al фолио): 10, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тенлорис 100 mg/10 mg – Рег.№: 20140107
Тенлорис 100 mg/5 mg - Рег.№: 20140106
Тенлорис 50 mg/10 mg - Рег.№: 20140105
Тенлорис 50 mg/5 mg - Рег.№: 20140104

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

Дата на първо разрешаване: 31.03.2014 г.
Дата на последно подновяване: 06.02.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25 Август 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.