

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210098/99
Разрешение №	ВГ/МК МР- 61675-8
Одобрение №	21-02-2023

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Реверанца 20 mg/5 mg филмирани таблетки  
Reverantza 20 mg/5 mg film-coated tablets

Реверанца 40 mg/5 mg филмирани таблетки  
Reverantza 40 mg/5 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Реверанца 20 mg/5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine) като амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

Реверанца 40 mg/5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и 5 mg амлодипин (amlodipine) като амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Реверанца 20 mg/5 mg: Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение "L" от едната страна и гладки от другата, с диаметър 6,1 mm.

Реверанца 40 mg/5 mg: Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение "I" от едната страна и гладки от другата, с диаметър 8,1 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### *Възрастни*

Препоръчителната доза на Реверанца е 1 таблетка дневно.

Реверанца 20 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се е повлияло в достатъчна степен от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.

Реверанца 40 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се е повлияло в достатъчна степен от монотерапия с 40 mg олмесартан медоксомил или 5 mg амлодипин.



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

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

Реверанца може да се приема с или без храна.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (на/над 65 години)*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Максималната доза на олмесартан медоксомил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно поради ограничения опит с по-високи дози в тази група пациенти. Приложението на Реверанца при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) не се препоръчва. (вж. точки 4.4, 5.2).

При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване нивата на калия и креатинина.

#### *Чернодробно увреждане*

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

При пациенти с умерено изразено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната дневна доза не трябва да превишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които вече се лекуват с диуретици и/или други антихипертензивни средства, се препоръчва внимателно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит за приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция, както при всички калциеви антагонисти, и препоръки относно дозировката не са установени. Ето защо при тези пациенти Реверанца трябва да се прилага с повишено внимание.

Фармакокинетичните свойства на амлодипин не са проучени при тежко чернодробно увреждане. При пациенти с увредена чернодробна функция лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниската доза и да се титрира постепенно. Приложението на Реверанца при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказно (виж точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на олмесартан медоксомил/амлодипин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

### Начин на приложение

Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода).

Таблетката не трябва да се дъвче и трябва да се приема по едно и също време всеки ден.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридиновите производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



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

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

Едновременната употреба на Реверанца с алискирен-съдържащи продукти е противопоказна при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (виж точки 4.5 и 5.1).

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

- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Пациенти с хиповолемия или дефицит на натрий

При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на форсирана диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да се настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза. Препоръчва се коригиране на това състояние преди приложението на Реверанца или стриктно медицинско наблюдение в началото на лечението.

##### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

##### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Реверанца се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калия и креатинина. Употребата на Реверанца не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (виж точки 4.2, 5.2). Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация или при пациенти в краен стадий на бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

##### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (виж точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се извършва само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



АСЕ инхибиторите и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Чернодробно увреждане

Експозицията към амлодипин и олмесартан медоксомил е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (виж точка 5.2). Необходимо е повишено внимание, когато Реверанца се прилага при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено увреждане дозата на олмесартан медоксомил не трябва да надвишава 20 mg (виж точка 4.2). При пациенти с нарушена чернодробна функция, приложението на амлодипин трябва да започне с по-ниската доза от дозовия интервал и да се използва с повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. Употребата на Реверанца при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказна (виж точка 4.3).

#### Хиперкалиемия

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

#### Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, едновременната употреба на Реверанца и литий не се препоръчва (виж точка 4.5).

#### Стеноза на аортната или митралната клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Поради наличието на амлодипин в състава на Реверанца, както при всички други вазодилататори, се препоръчва повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не реагират на терапия с антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на Реверанца при такива пациенти не се препоръчва.

#### Сърдечна недостатъчност

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при чувствителни индивиди могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни антагонисти е свързано с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо контролирано проучване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (виж точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

#### Шпру-подобна ентеропатия

В много редки случаи при пациенти, които приемат олмесартан, се съобщава за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло, няколко месеца до години след началото на лечението, която вероятно е причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от Савен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако пациентът получи тази



симптоми по време на лечението с олмесартан и при липса на друга очевидна етиология, лечението с олмесартан трябва да се преустанови незабавно и да не се започва отново. Ако диарията не се повлияе в течение на една седмица след прекратяване на приема, трябва да се предвиди последваща консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

#### Етнически различия

Както и при другите ангиотензин II антагонисти, понижаваният ефект на кръвното налягане на Реверанца може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожите пациенти в сравнение с останалите, вероятно поради по-високата честота на ниско-рениновия статус сред популацията на чернокожи пациенти с хипертония.

#### Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (виж точка 5.2).

#### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонисти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II антагонист не е напълно необходимо, пациентките планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (виж точки 4.3 и 4.6).

#### Други

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Възможни взаимодействия свързани с комбинацията Реверанца

Да се вземе предвид при едновременна употреба.

#### Други антихипертензивни лекарства

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на Реверанца може да се повиши чрез едновременната употреба с други антихипертензивни лекарства (напр. алфа-блокери, диуретици).

#### Възможни взаимодействия, свързани със съставката олмесартан медоксомил на Реверанца

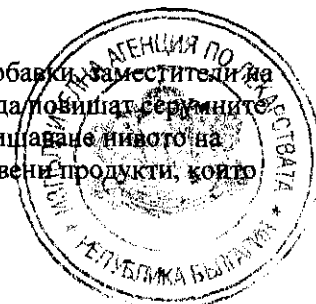
Едновременна употреба не се препоръчва.

#### АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен

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 (виж точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин, АСЕ инхибитори) може да доведе до повишаване нивото на серумния калий (виж точка 4.4). Ако се налага да се предпишат лекарствени продукти, които



оказват влияние върху серумния калий заедно с Реверанца се препоръчва проследяване на серумните нива на калия.

#### Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност се съобщават при едновременна употреба на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и рядко с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Поради това не се препоръчва съпътстващо приложение на Реверанца с литий (виж точка 4.4). Ако едновременната употреба на Реверанца и литий се окаже необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременната употреба изисква повишено внимание.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и да доведе до повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на такова съпътстващо лечение, както и адекватна хидратация на пациента.

#### Колесевелам, секвестант на жлъчните киселини

Едновременната употреба на колесевелам хидрохлорид, секвестант на жлъчната киселина, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява  $t_{1/2}$ . Приемът на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарствено взаимодействие. Трябва да се обмисли прием на олмесартан най-малко 4 часа преди дозата колесевелам хидрохлорид (виж точка 5.2).

#### Допълнителна информация

След лечение с антацид (алуминиево-магнезиев хидроксид), е наблюдавана умерена редукция на бионаличността на олмесартан.

Олмесартан медоксомил не оказва значим ефект по отношение на фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин или фармакокинетиката на дигоксин. Едновременната употреба на олмесартан медоксомил с правастатин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на двете вещества при здрави индивиди.

Олмесартана не е проявил клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 *in vitro* и не е имал никакъв или е проявил минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 при плъхове. Не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарствени продукти, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.

#### Възможни взаимодействия, свързани със съставката амлодипин на Реверанца

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин.

#### CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолни антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо повишаване на експозицията на амлодипин. Клиничните изяви на тези вариации на РК са по-изразени при пациенти в старческа възраст. Следователно може да се наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### CYP3A4 индуктори

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 СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут и сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да се увеличи при някои пациенти и да доведе до засилено понижаване на кръвното налягане.

#### Дантролен (инфузия)

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

#### Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипин потенцират ефектите на намаляване на кръвното налягане на други антихипертензивни средства.

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

#### Симвастатин

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

#### Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременна употреба с амлодипин. За да се избегне токсичния ефект на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и адаптиране на дозата, когато е необходимо.

#### Циклоспорин

В проспективни проучвания при пациенти с бъбречна трансплантация е наблюдавано повишение на нивата на циклоспорин средно с 40%, когато е използван едновременно с амлодипин. Едновременната употреба на Реверанца със циклоспорин може да повиши експозицията към циклоспорин. Трябва да се проследяват нивата на такролимус в кръвта при едновременната им употреба и при необходимост да се намали дозата му.

### **4.6 Фертилтет, бременност и кърмене**

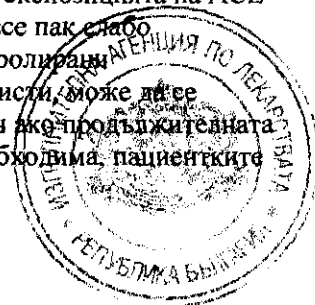
#### Бременност (виж точка 4.3)

Няма данни за употребата на олмесартан медоксомил/амлодипин при бременни пациентки. Не са провеждани проучвания с олмесартан медоксомил/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

#### Олмесартан медоксомил (активна съставка на Реверанца)

Употребата на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Употребата на ангиотензин II антагонисти е противопоказано през 2<sup>рия</sup> и 3<sup>тия</sup> триместър от бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозицията на ACE инхибитори през първия триместър от бременността не са категорични; все пак слабо повишаване на риска не може да бъде изключено. Тъй като липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с ангиотензин II антагонисти, може да се приеме, че за този клас лекарствени продукти рисковете са сходни. Освен ако продължителната употреба на ангиотензин II антагонисти не се счита за изключително необходима, пациентките





планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията с ангиотензин II антагонисти през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж точка 5.3).

Ако експозицията с ангиотензин II антагонисти започне от втория триместър, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбреците и черепа. Кърмачета, чиито майки приемат ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат внимателно проследявани за хипотония (виж точки 4.3 и 4.4).

#### *Амлодипин (активна съставка на Реверанца)*

Данни от ограничен брой експозирани бременности, не показват, че амлодипин или други калциеви антагонисти имат увреждащ ефект върху здравето на фетуса. Възможно е обаче да има риск от продължително раждане.

Вследствие на това, употребата на Реверанца не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове, но не е известно дали преминава в човешкото мляко.

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон от 3 – 7 %, до максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето, или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Реверанца не се препоръчва и за предпочитане е използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени бебета.

#### Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни относно възможния ефект на амлодипина върху фертилитета не са недостатъчни. В едно проучване с плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (виж точка 5.3).

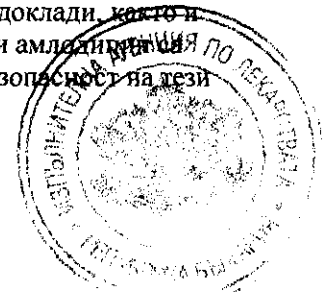
#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Реверанца повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Замаяност, главоболие, гадене или умора могат да се наблюдават понякога при пациенти, които са на антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реакция. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Олмесартан медоксомил/амлодипин*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с олмесартан медоксомил/амлодипин са периферен оток (11.3%), главоболие (5.3%) и замаяност (4.5%). Нежеланите лекарствени реакции на олмесартан медоксомил/амлодипин в клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни доклади, както и нежеланите реакции от отделните компоненти олмесартан медоксимил и амлодипин са обобщени в таблицата по-долу, въз основа на установения профил на безопасност на тези вещества.



Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции: Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

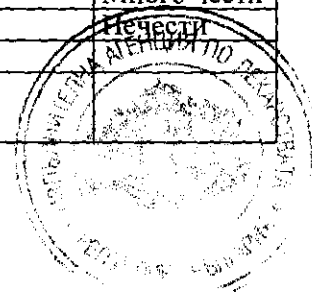
Системно-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Комбинацията олмесартан/амлодипин	Олмесартан	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения			Много редки
	Тромбоцитопения		Нечести	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция/Лекарствена свръхчувствителност	Редки		Много редки
	Анафилактична реакция		Нечести	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия			Много редки
	Хиперкалиемия	Нечести	Редки	
	Хипертриглицеридемия		Чести	
	Хиперурикемия		Чести	
Психични нарушения	Обърканост			Редки
	Депресия			Нечести
	Инсомния			Нечести
	Раздразнителност			Нечести
	Намалено либидо	Нечести		
	Промени в настроението (включително тревожност)			Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести	Чести
	Дисгеузия			Нечести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести (особено в началото на лечението)
	Хипертония			Много редки
	Хипоестезия	Нечести		Нечести
	Летаргия	Нечести		
	Парестезия	Нечести		Нечести
	Периферна невропатия			Много редки
	Постурален световъртеж	Нечести		
	Нарушения на съня			Нечести
	Сомнолентност			Чести
	Синкоп	Редки		Нечести
	Тремор			Нечести
	Екстрапирамидни нарушения			С неизвестна честота
	Нарушения на очите	Нарушения на зрението (включително диплопия)		
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус			Чести
	Вертиго	Нечести	Нечести	



<b>Сърдечни нарушения</b>	Ангина пекторис		Нечести	Нечести (вкл. агравация на ангина пекторис)
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)			Нечести
	Миокарден инфаркт			Много редки
	Палпитации	Нечести		Чести
	Тахикардия	Нечести		
<b>Съдови нарушения</b>	Хипотония	Нечести	Редки	Нечести
	Ортостатична хипотония	Нечести		
	Зачервяване	Редки		Чести
	Васкулит			Много чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Бронхит		Чести	
	Кашлица	Нечести	Чести	Нечести
	Диспнея	Нечести		Чести
	Фарингит		Чести	
	Ринит		Чести	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Абдоминална болка		Чести	Чести
	Промени в чревната перисталтика (включително диария и констипация)			Чести
	Констипация	Нечести		
	Диария	Нечести	Чести	
	Сухота в устата	Нечести		Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести	Чести
	Гастрит			Много редки
	Гастроентерит		Чести	
	Гингивална хиперплазия			Много редки
	Гадене	Нечести	Чести	Чести
	Панкреатит			Много редки
	Болка в горната част на корема	Нечести		
	Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Шпру-подобна ентеропатия виж точка 4.4)			Много редки	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Повишени чернодробни ензими		Чести	Много редки (предимно вследствие на холестаза)
	Хепатит			Много редки
	Жълтеница			Много редки
	Автоимунен хепатит*		С неизвестна честота	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Алопеция			Нечести
	Ангioneвротичен оток		Редки	Много редки
	Алергичен дерматит		Нечести	



	Еритема мултиформе			Много редки
	Екзантема		Нечести	Нечести
	Ексфолиативен дерматит			Много редки
	Хиперхидроза			Нечести
	Фоточувствителност			Много редки
	Пруритус		Нечести	Нечести
	Пурпура			Нечести
	Оток на Квинке			Много редки
	Обрив	Нечести	Нечести	Нечести
	Промени в цвета на кожата			Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън			Много редки
	Токсична епидермална некролиза			С неизвестна честота
	Уртикария	Редки	Нечести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на глезените			Чести
	Артралгия			Нечести
	Артрит		Нечести	
	Болки в гърба	Нечести	Чести	Нечести
	Мускулен спазъм	Нечести	Редки	Чести
	Миалгия		Нечести	Нечести
	Болки в крайниците	Нечести		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Скелетна болка		Чести	
	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Хематурия		Чести	
	Повишена честота на уриниране			Нечести
	Микционни смущения			Нечести
	Ноктурия			Нечести
	Полакиурия	Нечести		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Бъбречна недостатъчност		Редки	
	Инфекция на пикочните пътища		Чести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция/импотентност	Нечести		Нечести
	Гинекомастия			Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	Чести
	Болка в гърдите		Чести	Нечести
	Оток на лицето	Редки	Нечести	
	Умора	Чести	Чести	Чести
	Грипоподобни симптоми		Чести	
	Летаргия		Редки	
	Физическо неразположение		Нечести	Нечести
	Оток	Чести		Много чести
	Болка		Чести	Нечести
	Периферен оток	Чести	Чести	
Оток поради задръжка на течности	Чести			



<b>Изследвания</b>	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	Редки	
	Повишен креатин фосфокиназа в кръвта		Чести	
	Понижени нива на калий в кръвта	Нечести		
	Повишени нива на урея в кръвта		Чести	
	Повишена пикочна киселина в кръвта	Нечести		
	Повишена гама-глутамил трансфераза	Нечести		
	Намалено тегло			Нечести
	Повишено тегло			Нечести

\* През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан.

Единични случаи на рабдомиолиза са били съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II рецепторни блокери. При пациенти, лекувани с амлодипин, са съобщавани единични случаи на екстрапирамиден синдром.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел: +35 928903417  
уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Няма опит от предозиране с олмесартан медоксомил/амлодипин. Най-вероятните ефекти от предозиране с олмесартан медоксомил са хипотония и тахикардия; брадикардия може да се наблюдава при наличие на парасимпатикова (вагусова) стимулация.

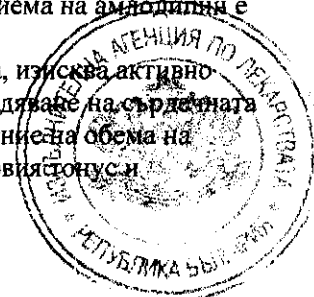
Може да се очаква, че предозиране с амлодипин ще доведе до значима периферна вазодилатация с изразена хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално продължителна системна хипотония достигаща и включваща шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24–48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

### Лечение

В случай, че таблетките са приети скоро, може да се направи стомашна промивка. При здрави индивиди, приложението на активен въглен веднага или до 2 часа след приема на амлодипин е показало, че значително намалява абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, произлизаща от предозиране с Реверанца, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата система, включително стриктно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на обема на циркулиращите течности и отделянето на урина. За възстановяване на съдовия тонус и



артериалното налягане би могъл да помогне вазоконстриктор при положение, че няма противопоказания за приложението му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза при преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. Тъй като амлодипин е силно свързан с плазмените протеини, диализата вероятно няма да бъде от полза. Способността на олмесартан да се диализира не е известна.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Реверанца е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, олмесартан медоксомил и блокер на калциевите канали, амлодипин безилат. Комбинацията от тези активни съставки има адитивен антихипертензивен ефект, който понижата кръвното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки един компонент поотделно.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Олмесартан медоксомил/амлодипин

В 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано с факториален дизайн проучване при 1 940 пациенти (71% от пациентите са кавказци и 29% не са кавказци), лечението с всяка доза от олмесартан медоксилат/амлодипин води до значително по-голямо намаление на диастолното и систолното артериално налягане, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия. Средната промяна в систолното/диастолното кръвно налягане е дозозависима: -24/-14 mmHg (комбинация от 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (комбинация от 40 mg/5 mg).

Олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 2,5/1,7 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg. По сходен начин олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане, измерено в седнало положение, с допълнителни 4,7/3,5 mmHg спрямо олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg.

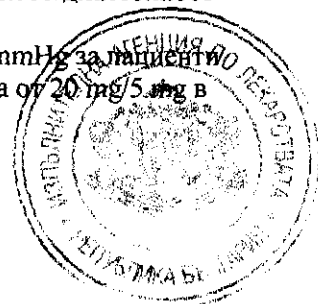
Процентът на пациентите, достигащи целевото кръвно налягане (< 140/90 mmHg за пациенти без диабет и < 130/80 mmHg за пациенти с диабет) е 42,5%, 51,0% и 49,1% за съответно олмесартан медоксимил/амлодипин 20 mg/5 mg и 40 mg/5 mg.

По-голямата част от антихипертензивния ефект на амлодипин медоксимил/амлодипин обикновено се постига през първите 2 седмици от лечението.

Второ двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване оценява ефективността от добавянето на амлодипин към лечението на пациенти от кавказки произход, чието кръвно налягане не се е повлияло в достатъчна степен от монотерапия с 20 mg олмесартан медоксомил в продължение на 8 седмици.

При пациенти, които продължават да приемат само 20 mg олмесартан медоксомил, систолното/диастолното кръвно налягане се понижава с -10,6/ -7,8 mmHg след още 8 седмици. Добавянето на 5 mg амлодипин за 8 седмици води до намаляване на систолното/диастолното кръвно налягане с -16,2/ -10,6 mmHg ( $p = 0,0006$ ).

Процентът на пациентите, достигащи целевото кръвно налягане (< 140/90 mmHg за пациенти без диабет и < 130/80 mmHg за пациенти с диабет) е 44,5% за комбинацията от 20 mg/5 mg в сравнение с 28,5% за 20 mg олмесартан медоксомил.



Допълнително проучване оценява добавянето на различни дози олмесартан медоксомил при пациенти от кавказки произход, чието кръвно налягане не е било адекватно контролирано в продължение на 8 седмична монотерапия с 5 mg амлодипин.

При пациенти, които продължават да приемат само 5 mg амлодипин, систолното/диастолното кръвно налягане се понижава с -9,9/-5,7 mmHg след още 8 седмици. Добавянето на 20 mg олмесартан медоксомил води до намаляване на систолното/диастолното кръвно налягане с -16,7/-9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Процентът на пациентите, достигащи целевото кръвно налягане ( $< 140/90$  mmHg за пациенти без диабет и  $< 130/80$  mmHg за пациенти с диабет) е 29,9% за групата, която продължава да получава само 5 mg амлодипин, 53,5% за 20 mg/5 mg олмесартан медоксомил/амлодипин и 50,5% за 40 mg/5 mg олмесартан медоксомил/амлодипин.

Рандомизирани данни при неконтролирани пациенти с хипертония, сравняващи употребата на комбинирана терапия със средна доза олмесартан медоксомил/амлодипин спрямо повишаването до най-високата доза монотерапия с амлодипин или олмесартан, не са налични.

Трите проведени проучвания потвърждават, че понижаващият артериалното налягане ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин веднъж дневно се поддържа през целия 24-часов дозов интервал, като максималният процент от 71% до 82% за систолното и диастолното повлияване и 24-часовата ефективност се потвърждават от амбулаторното проследяване на кръвното налягане.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил/амлодипин е сходен независимо от възрастта и пола и е сходен при пациенти със или без диабет.

В две открити, нерандомизирани, удължени проучвания, е доказана трайна ефикасност при употребата на 40 mg/5 mg олмесартан медоксомил/амлодипин в продължение на една година при 49 - 67% от пациентите.

#### Олмесартан медоксомил (активна съставка на Реверанца)

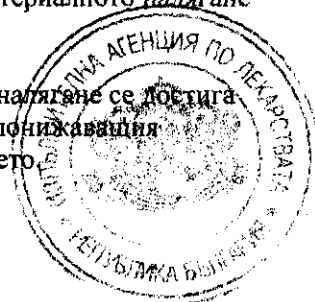
Веществото олмесартан медоксомил в състава на Реверанца е селективен ангиотензин II (тип AT1) рецепторен антагонист.

Олмесартан медоксомил бързо се конвертира до фармакологично активния метаболит олмесартан. Ангиотензин II е първичен вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията. Ефектите на ангиотензин включват вазоконстрикция, стимулиране на синтеза и освобождаването на алдостерон, сърдечна стимулация и бъбречна реабсорбция на натрий. Олмесартан блокира вазоконстрикторните и алдостерон-секретиращите ефекти на ангиотензин II, като блокира мястото му на свързване с AT1 рецептора в тъканите, включително гладката съдова мускулатура и надбъбречната жлеза. Действието на олмесартан е независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT1) рецептори от олмесартан води до повишаване на плазмените нива на ренина и концентрациите на ангиотензин I и II и до известно понижаване в плазмените концентрации на алдостерон.

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за настъпване на хипотония след първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд хипертония след рязко прекратяване на лечението.

При пациенти с хипертония приемът на олмесартан медоксомил веднъж дневно води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане за 24-часовия дозов интервал. Приложението веднъж дневно води до сходно по степен понижаване на артериалното налягане както приложението два пъти дневно при една и съща обща дневна доза.

При продължително лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се достига за 8 седмици след започване на лечението, въпреки че значителна част от понижавания артериалното налягане ефект се наблюдава още на 2-та седмица от лечението.



Ефектът на олмесартан медоксомил върху смъртността и заболяемостта все още не е известен.

Проучването ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) при 4 447 пациенти с диабет тип 2, норалбуминурия и с поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави началото на микроалбуминурията. По време на проследяване с медиана на продължителност от 3,2 години, пациентите са приемали или олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, с изключение на АСЕ инхибитори или ARBs.

За първичната крайна точка проучването показва значително намаляване на времето за начало на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо. При 8,2% (178 от 2 160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2 139) в плацебо групата възниква микроалбуминурия.

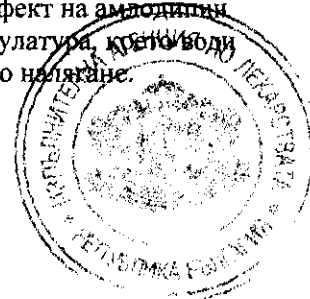
Относно вторичната крайна точка - сърдечно-съдовите събития настъпват при 96 пациенти (4,3%) с олмесартан и при 94 пациенти (4,2) с плацебо. Честотата на сърдечно-съдовата смъртност е по-висока при лечение с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) в сравнение с 3 пациенти (0,1%)), въпреки че честотата за нефатален инсулт (14 пациенти (0,6%) спрямо 8 пациенти (0,4)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациенти (0,8%) спрямо 26 пациенти (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечно-съдова (11 пациенти (0,5%) спрямо 12 пациенти (0,5%)) е сходна. Общата смъртност с олмесартан е числено увеличена (26 пациенти (1,2%) спрямо 15 пациенти (0,7%)), което се дължи главно на по-голям брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy) изследва резултатите от ефектите на олмесартан върху бъбреците и сърдечно-съдовата система при 577 рандомизирани пациенти, японци и китайци с диабет тип 2 и с изявена нефропатия. По време на проследяване с медиана 3,1 години, пациентите са приемали или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни средства, включително АСЕ-инхибитори.

Първичната комбинирана крайна точка (време до първото събитие от удвояване на серумния креатинин, терминална фаза на бъбречно заболяване, смърт от всякакъв вид) се постига при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); p = 0,791). Комбинираната вторична сърдечно-съдова крайна точка се постига при 40 пациенти, лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна точка включва смърт по сърдечно-съдови причини при 10 (3,5%) пациенти, приемащи олмесартан срещу 3 (1,1%), приемащи плацебо и съответно обща смъртност при 19 (6,7%) в сравнение с 20 (7,0%), нефатален инсулт при 8 (2,8%) в сравнение с 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт при 3 (1,1%) в сравнение със 7 (2,5%).

#### Амлодипин (активна съставка на Реверанца)

Веществото амлодипин в състава на Реверанца е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони през волтаж-зависими L-тип канали в сърцето и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридинови, така и с недихидропиридинови места за свързване. Амлодипин е относително вазоселективен, с по-голям ефект върху съдовите гладкомускулни клетки в сравнение с клетките на сърдечната мускулатура. Антихипертензивният ефект на амлодипин произтича от директен релаксиращ ефект върху артериалната гладка мускулатура, което води до понижаване на периферното съпротивление и следователно на кръвното налягане.





При пациенти с хипертония амлодипин води до дозозависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Няма данни за хипотония след първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд хипертония след рязко спиране на лечението. След прилагане на терапевтични дози при пациенти с хипертония, амлодипин предизвиква ефективно понижаване на кръвното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничната употреба на амлодипин не се свързва със значими промени в нивата на сърдечната честота или нивата на плазмените катехоламини. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция терапевтичните дози амлодипин намаляват бъбречната съдова резистентност и повишават скоростта на гломерулната филтрация и ефективния плазмен поток на бъбреците без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

При хемодинамични изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност и въз основа на тестовете за физическа активност в клинични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA е установено, че амлодипин не води до клинично влошаване, измерено посредством издръжливостта на физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните белези и симптоми.

Плацебо контролираното изследване (PRAISE), целящо оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, приемащи дигоксин, диуретици или ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или от съчетание на смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

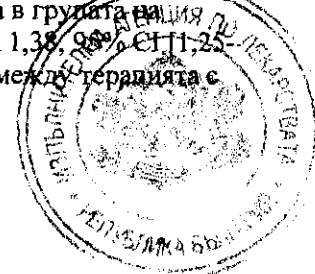
В последващо, продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE) на амлодипин при пациенти със сърдечно съдова недостатъчност клас III-IV по NYHA, провеждащи терапия с постоянни дози на ACE инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи наличието на исхемична болест е установено, че амлодипин няма влияние върху общата и сърдечно-съдовата смъртност. В същата популация, амлодипин се асоциира с повишена честота на съобщенията за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаващата се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Лечение за предотвратяване на сърдечни пристъпи (проучване ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемостта-смъртността, наречено ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) за сравняване на терапията с по-новите лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор), като терапия от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, включващ: преживян инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) или документиране на други атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/mL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настояща тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е комбинирана от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0.95 0.95% CI (0.90-1.07)  $p = 0.65$ . Сред вторичните крайни цели, честотата на сърдечна недостатъчност (част от комбинираната сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI 1,25-1,52]  $p < 0.001$ ). Въпреки това, няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и тази с хлорталидон (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ ).



Друга информация:

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет на ветераните) проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапия. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер, при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като сърдечно-съдовата 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 плацебо групата.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Олмесартан медоксомил/амлодипин

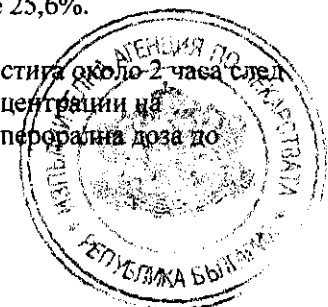
След перорален прием на олмесартан медоксимил/амлодипин, максимални плазмени концентрации на олмесартан и амлодипин се достигат съответно след 1,5 – 2 часа и 6 – 8 часа. Скоростта и степента на абсорбция на двете активни вещества олмесартан медоксимил и амлодипин са еквивалентни на скоростта и степента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

### Олмесартан медоксомил (активна съставка на Реверанца)

#### Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е лекарствен прекурсор. По време на абсорбция от стомашно-чревния тракт той бързо се преобразува до фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в кръвта на порталната вена. В плазмата или екскретите не се откриват интактен олмесартан медоксомил или непрменена странична медоксомилова верига. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан от таблетната форма е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на олмесартан се достига около 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават почти линейно с повишаване на еднократната перорална доза до около 80 mg.



Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан, поради което олмесартан медоксомил може да се прилага със или без храна.

Не са наблюдавани клинично значими междуполови различия във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (99,7%), но вероятността за клинично значими взаимодействия, дължащи се на изместване от мястото на свързване между олмесартан и други лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини е ниска (което е потвърдено от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е нисък (16 - 29 l).

#### Биотрансформация и елиминиране

Тоталният плазмен клирънс на олмесартан обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран <sup>14</sup>C-олмесартан медоксомил, 10% – 16% от приложената радиоактивност е била екскретирана в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложението), а останалата част от възстановената радиоактивност е екскретирана чрез фецеса. Въз основа на системната наличност от 25,6%, може да се изчисли, че абсорбираният олмесартан се очиства както чрез бъбречна екскреция (около 40%), така и чрез хепатобилиарна екскреция (около 60%). Цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са открити други съществени метаболити.

Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (виж точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан е между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние се достига след първите няколко дози и не се наблюдава допълнително кумулиране след 14 дни на многократно приложение. Бъбречният клирънс е приблизително 0,5-0,7 l/h и не зависи от дозата.

#### Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, средство, свързващо жлъчната киселина.

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави индивиди е довело до намаляване на  $C_{max}$  с 28% и намаляване на AUC на олмесартан с 39%. По-слаби ефекти – намаление на  $C_{max}$  и AUC съответно с 4% и 15%, са наблюдавани, когато олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Елиминационният полуживот на олмесартан е намален с 50 – 52%, независимо от това, дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 4.5).

#### Амлодипин (активна съставка на Реверанца)

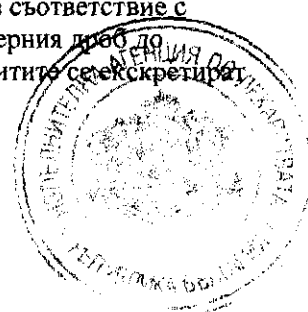
##### Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Абсорбцията на амлодипин не се повлиява от едновременния прием с храна.

##### Биотрансформация и елиминиране

Терминалният плазмен полуживот на елиминиране е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

#### Олмесартан медоксомил и амлодипин (активни съставки на Реверанца)



## Специални популации

### *Педиатрична популация (на възраст под 18 години)*

Няма налични фармакокинетични данни при педиатрични пациенти.

### *Старческа възраст (на възраст 65 или повече години)*

При пациенти с хипертония, AUC в стационарно състояние е повишена с около 35% при хора в старческа възраст (65 – 75 години) и с около 44% при много възрастни хора ( $\geq 75$  години) в сравнение с по-младата възрастова група (виж точка 4.2). Това до известна степен може да е свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти.

Препоръчителната дозова схема при хора в старческа възраст обаче е същата, въпреки че при повишаване на дозата се изисква повишено внимание.

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади индивиди. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на полуживота на елиминирани при хора в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на полуживота на елиминирани при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са очаквани за възрастовата група в това проучване (виж точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с увредена бъбречна функция, AUC на олмесартан в стационарно състояние се е повишила с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли (виж точки 4.2 и 4.4).

Амлодипин се метаболизира екстензивно до неактивни метаболити. Десет процента от веществото се екскретира непроменено в урината. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в обичайната доза. Амлодипин не се диализира.

### *Чернодробно увреждане*

След еднократно перорално приложение, нивата на AUC на олмесартан са 6% и 65% по високи съответно при пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция, в сравнение със съответстващите им здрави контроли. При здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено чернодробно увреждане несвързаната фракция на олмесартан 2 часа след приложението е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След повтарящо се дозиране, при пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан отново е около 65% по-висока от съответните здрави контроли.

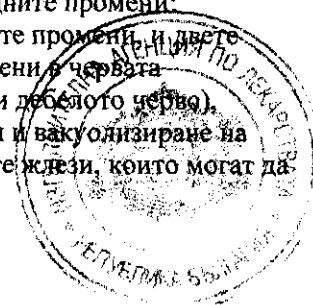
Средната  $C_{max}$  на олмесартан е сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точки 4.2 и 4.4).

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане са много ограничени. При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е понижен, а полуживотът е удължен, което води до повишени стойности на AUC с приблизително 40 – 60% (виж точки 4.2 и 4.4).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на профила на неклинична токсичност на всяко вещество не се очаква екзацербация на токсичността за комбинацията, тъй като всяко вещество има различни таргетни органи, напр. бъбреците за олмесартан медоксомил и сърцето за амлодипин.

В 3-месечно проучване за токсичност след многократно приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин в комбинация при плъхове са наблюдавани следните промени: намаление на параметрите, свързани с броя на еритроцитите и бъбречните промени, които могат да бъдат индуцирани от съставката олмесартан медоксомил; промени в червата (дилатация на лумена и дифузно задебеляване на лигавицата на илеума и дебелото черво), надбъбречните жлези (хипертрофия на гломерулните кортикални клетки и вакуолизиране на фаскуларните кортикални клетки) и хипертрофия на каналите в млечните жлези, които могат да



бъдат индуцирани от съставката амлодипин. Тези промени нито увеличават съобщаваната преди това съществуваща токсичност на отделните средства, нито предизвикват нова токсичност и не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

#### Олмесартан медоксомил (активна съставка на Реверанца)

В проучвания за хронична токсичност при плъхове и кучета олмесартан медоксомил е показал ефекти, които са сходни с другите  $AT_1$  рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори: повишение на кръвната урея (BUN) и креатинита; намаляване теглото на сърцето; понижаване на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологичните показатели за бъбречно увреждане (регенеративни лезии в бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, дължащи се на фармакологичното действие на олмесартан медоксомил са се появили в предклинични проучвания и на други  $AT_1$  рецепторни антагонисти и АСЕ-инхибитори и могат да бъдат намалени чрез едновременното перорално приложение на натриев хлорид.

И в двата вида е наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени типични за класа АСЕ-инхибитори и други  $AT_1$  рецепторни антагонисти изглежда, че нямат клинична значимост.

Както при останалите  $AT_1$  рецепторни антагонисти е установено, че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните мутации в клетъчните култури *in vitro*. В няколко *in vitro* изпитвания с олмесартан медоксомил в много високи перорални дози достигащи до 2 000 mg/kg не са били наблюдавани подобни ефекти. Обобщените данни от проучванията за генотоксичност са показали, че е малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинична употреба.

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

В проучвания за репродуктивна токсичност проведени с плъхове, олмесартан медоксомил не е оказал влияние върху фертилитета и не са намерени доказателства за тератогенен ефект. Подобно на другите ангиотензин II антагонисти, преживяемостта на поколението е намалена след експозиция на олмесартан медоксомил и се наблюдава тазова дилатация на бъбреците след експозиция на майките в късна бременност и по време на кърмене. Както и при другите антихипертензивни средства, олмесартан медоксомил е показал, че е по-токсичен за бременни зайци, отколкото за бременни плъхове, въпреки че няма данни за фетотоксичен ефект.

#### Амлодипин (активна съставка на Реверанца)

##### Репродуктивна токсичност

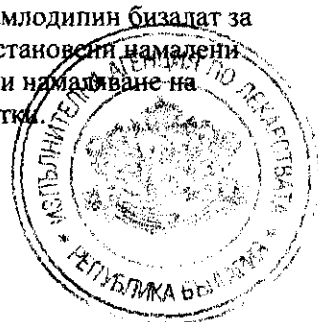
Репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки показват данни за удължаване и затрудняване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост след приложение на дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна при хора, изчислена на база mg/kg.

##### Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета при плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg дневно (8 пъти\* максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, изчислена въз основа на mg/m<sup>2</sup>).

При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин бивапат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на база съотношението mg/kg, са установени намалени нива на плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

##### Карциногенеза, мутагенеза



При плъхове и мишки, лекувани с амлодипин в диетата в продължение на 2 години в концентрации, изчислени да осигурят нива на дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високата доза, която е прилагана (за мишки, подобна на максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на база съотношението mg/m<sup>2</sup>, а за плъхове два пъти\* максималната препоръчителна), е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Мутагенни проучвания показват, че няма лекарствено-свързани ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

\*Въз основа на тегло на пациента от 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол (E1203)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172) (за 40 mg/5 mg)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

51 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

OPA-Al-PVC/Al блистери.

Размер на опаковките: 14, 28, 30 или 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. “Г. М. Димитров” № 1



гр. София 1172, България  
тел.: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Реверанца 20 mg/5 mg филмирани таблетки - Рег. №: 20210048  
Реверанца 40 mg/5 mg филмирани таблетки - Рег. №: 20210049

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

Дата на първо разрешаване: 19.02.2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2022

