

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TOPRESS (20+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TOPRESS (40+10) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως βεσυλικής αμλοδιπίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως βεσυλικής αμλοδιπίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως βεσυλικής αμλοδιπίνης).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των (20+5) mg περιέχει 5 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των (40+5) mg περιέχει 10 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των (40+10) mg περιέχει 10 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία TOPRESS (20+5) mg:

Λευκά, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ1» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: Διάμετρος 6,10 mm ± 0,20 mm

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία TOPRESS (40+5) mg:

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ3» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: Διάμετρος 8,10 mm ± 0,20 mm

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία TOPRESS (40+10) mg:

Καφεκόκκινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ4» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: Διάμετρος 8,10 mm ± 0,20 mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το TOPRESS ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη, ως μονοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία του TOPRESS είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Το TOPRESS (20+5) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή 5 mg αμλοδιπίνης ως μονοθεραπεία.

Το TOPRESS (40+5) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με το TOPRESS (20+5) mg.

Το TOPRESS (40+10) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με το TOPRESS (40+5) mg.

Συνιστάται η σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας κάθε συστατικού ξεχωριστά πριν την αλλαγή σε σταθερό συνδυασμό. Απευθείας χορήγηση του σταθερού συνδυασμού από τη μονοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Για μεγαλύτερη ευκολία, οι ασθενείς που λαμβάνουν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ως ξεχωριστά δισκία, θα μπορούσαν να αλλάζουν τη θεραπεία τους σε δισκία TOPRESS που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των επιμέρους συστατικών.

Το TOPRESS μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω)

Σε γενικές γραμμές, δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Εάν απαιτείται αύξηση της τιτλοποίησης στη μέγιστη δόση των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ημερησίως, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η αρτηριακή πίεση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη δόση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ίση με 20–60 mL/λεπτό) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας που υπάρχει σε αυτή την ομάδα ασθενών αναφορικά με τις υψηλότερες δοσολογίες. Η χρήση του TOPRESS δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/λεπτό) (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το TOPRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μια αρχική δόση 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως, ενώ η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg μία φορά ημερησίως. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ήδη διουρητικά ή/και άλλους

αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία με την μεδοξομλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία. Συνεπώς, το TOPRESS θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινάει στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά. Η χρήση του TOPRESS σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TOPRESS σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο δεν θα πρέπει να μασάται και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και απόφραξη των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση TOPRESS με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία [με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 mL/min/1,73 m²] (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη, το TOPRESS επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- σοβαρή υπόταση.
- καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (π.χ. σοβαρού βαθμού στένωση αορτής).
- αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με υποογκαιμία ή έλλειψη νατρίου:

Είναι δυνατό να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με μειωμένο όγκο ή/και έλλειψη νατρίου λόγω εντατικής διουρητικής θεραπείας, περιορισμού άλατος στη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση. Συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν τη χορήγηση του TOPRESS ή στενή ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:

Σε ασθενείς στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας του ενός μοναδικού λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το TOPRESS χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό. Η χρήση του TOPRESS δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/λεπτό) (βλ. παραγράφους 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του TOPRESS σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (δηλαδή κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/λεπτό).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS):

Έχει αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να διενεργείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού και ο ασθενής να υπόκειται σε συχνή και στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, είναι αυξημένη η έκθεση στην αμλοδιπίνη και τη μεδοξομικική ολμεσαρτάνη (βλ. παράγραφο 5.2). Όταν το TOPRESS χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δόση της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η χορήγηση της αμλοδιπίνης θα πρέπει να ξεκινάει από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και να χρησιμοποιείται με προσοχή, τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Η χρήση του TOPRESS σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπερκαλιαιμία:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αναστολείς MEA, ενδέχεται να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά αν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία ή/και καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού σε ασθενείς που βρίσκονται υπό κίνδυνο.

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (ηπαρίνη κ.λπ.) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

Λίθιο:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η ταυτόχρονη χρήση του TOPRESS με λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως και με όλους τους άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, λόγω της παρουσίας της αμλοδιπίνης στο TOPRESS, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Γενικά, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Συνεπώς, η χρήση του TOPRESS δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ενδέχεται να αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία σε ευαίσθητα άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία πιθανώς να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική άζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με αμλοδιπίνη, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίων III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν υψηλότερη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας.

Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, η οποία πιθανώς προκλήθηκε από μία τοπική καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Στις βιοψίες εντέρου των ασθενών συχνά παρατηρείται ατροφία των λαχνών. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, και εάν δεν υπάρχουν άλλες προφανείς αιτιολογίες, η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και δεν θα πρέπει να ξεκινάει πάλι. Εάν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη διακοπή, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω συμβουλής από ειδικό ιατρό (δηλαδή γαστρεντερολόγο).

Φυλετικές διαφορές:

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση του TOPRESS είναι κάπως ασθενέστερη σε ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού καταστάσεων χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό της μαύρης φυλής με υπέρταση.

Ηλικιωμένοι:

Η αύξηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Κύηση:

Η έναρξη της θεραπείας με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να κατευθύνονται προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση σε εγκυμοσύνη, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εάν χρειάζεται, θα πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λοιπά:

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική νόσο των εγκεφαλικών αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τον συνδυασμό του TOPRESS:

Να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συγχορήγηση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντιυπερτασική δράση του TOPRESS μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. α-αποκλειστές, διουρητικά).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συστατικό μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, που περιέχεται στο TOPRESS:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση:

Αναστολείς ΜΕΑ, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνη:

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ο οποίος επιδρά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:

Η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) είναι δυνατό να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με το TOPRESS, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού.

Λίθιο:

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου του ορού και της τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και, σπάνια, με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II. Συνεπώς, η συγχορήγηση TOPRESS και λιθίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η συγχορήγηση του TOPRESS και λιθίου αποδειχτεί αναγκαία, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:

Όταν χορηγούνται ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II παράλληλα με ΜΣΑΦ, είναι δυνατό να ελαττωθεί η αντιυπερτασική επίδραση. Επιπλέον, η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό. Επομένως, κατά την έναρξη τέτοιας συγχορηγούμενης θεραπείας συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η συγχορήγηση με ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων υδροχλωρικής κολεσεβελάμης μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της ($t_{1/2}$). Η χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της χορήγησης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Επιπλέον πληροφορίες:

Μετά από θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο μαγνησίου αλουμινίου) παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Η συγχορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο συστατικών, σε υγιή άτομα.

Η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 των επίμυων. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη που περιέχεται στο TOPRESS:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Αναστολείς του CYP3A4:

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδες, όπως η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη) ενδέχεται να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική επίδραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων

ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4:

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [δηλαδή ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*)].

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης μαζί με γκρέιπφρουτ ή με χυμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες αντιπερτασικές επιδράσεις.

Δαντρολένιο (έγχυση): Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στην αντίστοιχη δράση άλλων αντιπερτασικών.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.

Σιμβαστατίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης 10 mg μαζί με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη κατά 77%, συγκριτικά με τη σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη, περιορίστε τη δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως.

Τακρόλιμους: Κατά τη συγχορήγηση με αμλοδιπίνη, υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και, εφόσον απαιτείται, προσαρμογή της δόσης του.

Κυκλοσπορίνη: Σε μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού, παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση 40% στα ελάχιστα επίπεδα κυκλοσπορίνης, κατά τη συγχορήγηση με αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση του TOPRESS με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Να παρακολουθείτε τα ελάχιστα επίπεδα κυκλοσπορίνης κατά την συγχορήγηση και να μειώνετε τη δόση της κυκλοσπορίνης, όποτε είναι απαραίτητο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.3)

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του TOPRESS σε εγκύους ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας σε ζώα κατά την αναπαραγωγή με το TOPRESS.

Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του TOPRESS)

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II

αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένα, εντούτοις, μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, ενδέχεται να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση, θα πρέπει να κατευθύνονται προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση σε εγκυμοσύνη, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εάν είναι απαραίτητο, να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση έκθεσης σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο υπότασης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του TOPRESS)

Στοιχεία από περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων κύησης που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο δεν υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου έχουν βλαπτική επίδραση στην υγεία του εμβρύου. Ωστόσο, πιθανώς υπάρχει ο κίνδυνος παράτασης του τοκετού.

Κατά συνέπεια, το TOPRESS δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η ολμεσαρτάνη περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το TOPRESS δεν συνιστάται και κατά τη διάρκεια του θηλασμού προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά τον θηλασμό νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα είναι ανεπαρκή. Σε μία μελέτη σε επίμυες, βρέθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το TOPRESS μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να παρουσιαστούν περιστασιακά ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτέρως κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TOPRESS είναι περιφερικό οίδημα (11,3%), κεφαλαλγία (5,3%) και ζάλη (4,5%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του TOPRESS από κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα επί μέρους συστατικά, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφαλείας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές ($\leq 1/10$)

Συχνές ($\leq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\leq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\leq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Συνδυασμός ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση/Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Σπάνιες		Πολύ σπάνιες
	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνές	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες
	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαίμια		Συχνές	
	Υπερουριχαιμία		Συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές
	Αϋπνία			Όχι συχνές
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές
	Γενετήσια ορμή μειωμένη	Όχι συχνές		
	Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)			Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσγευσία			Όχι συχνές

	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές (ιδιαίτερα στην έναρξη της αγωγής)
	Υπερτονία			Πολύ σπάνιες
	Υπαισθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Λήθαργος	Όχι συχνές		
	Παραισθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές		
	Διαταραχή ύπνου			Όχι συχνές
	Υπνηλία			Συχνές
	Συγκοπή	Σπάνιες		Όχι συχνές
	Τρόμος			Όχι συχνές
	Εξωπυραμιδική διαταραχή			Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)			Συχνές
Διαταραχές του ωτός και λαβυρίνθου	Εμβοές			Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπεριλα- μβανομένης επιδείνωσης της στηθάγχης)
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		Συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές		
	Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		
	Έξαψη	Σπάνιες		Συχνές
	Αγγειίτιδα			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	Όχι συχνές		Συχνές
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Ρινίτιδα		Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου			Συχνές

	(συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)			
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές		
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	
	Ξηροστομία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Υπερπλασία των ούλων			Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές		
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Ίκτερος			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία			Όχι συχνές
	Αγγειονευρωτικό οίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνές
	Φωτοευαισθησία			Πολύ σπάνιες
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Δυσχρωματισμός δέρματος			Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση			Μη γνωστές
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Οίδημα αστραγάλου			Συχνές
	Αρθραλγία			Όχι συχνές
	Αρθρίτιδα		Συχνές	

συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Άλγος στα άκρα	Όχι συχνές		
	Σκελετικό άλγος		Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Αιματουρία		Συχνές	
	Συχνουρία			Όχι συχνές
	Διαταραχή ούρησης			Όχι συχνές
	Νυκτουρία			Όχι συχνές
	Πολλακιουρία	Όχι συχνές		
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Ουρολοίμωξη		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία/ ανικανότητα	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της γρίπης		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα	Συχνές		Πολύ συχνές
	Άλγος		Συχνές	Όχι συχνές
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
	Ουρία αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Σωματικό βάρος μειωμένο			Όχι συχνές
	Σωματικό βάρος αυξημένο			Όχι συχνές

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με τη λήψη αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά εξωπυραμидικού συνδρόμου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμιλοδιπίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς στη διεύθυνση:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το TOPRESS. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Θα μπορούσε να παρουσιαστεί βραδυκαρδία εάν προκληθεί διέγερση του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού). Υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη αναμένεται να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση, ακόμη και καταπληξία με θανατηφόρο έκβαση.

Αντιμετώπιση:

Αν η λήψη είναι πρόσφατη, μπορεί να εξεταστεί η επιλογή της γαστρικής πλύσης. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα άμεσα ή έως και 2 ώρες μετά την κατάποση της αμλοδιπίνης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης.

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας TOPRESS απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας και της λειτουργίας των πνευμόνων, ανύψωση των κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στην απέκκριση ούρων. Ένας αγγειοσυσπαστικός παράγοντας ενδεχομένως θα βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου ενδεχομένως θα ωφελήσει στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Καθώς η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει. Η δυνατότητα απομάκρυνσης της ολμεσαρτάνης με αιμοκάθαρση δεν είναι γνωστή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB02.

Μηχανισμός δράσης

Το TOPRESS αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, της βεσυλικής αμλοδιπίνης. Ο συνδυασμός αυτών των δραστικών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική

δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

TOPRESS επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σύμφωνα με μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό, διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.940 ασθενείς (71% Καυκάσιοι και 29% μη Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με οποιαδήποτε δόση συνδυασμού των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τα αντίστοιχα επιμέρους συστατικά, όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία. Η μέση μεταβολή στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν δοσοεξαρτώμενη: -24/-14 mmHg (συνδυασμός 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (συνδυασμός 40 mg/5 mg) και -30/-19 mmHg (συνδυασμός 40 mg/10 mg).

Τα TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μείωσαν τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 2,5/1,7 mmHg συγκριτικά με τα TOPRESS (20+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Παρομοίως, τα TOPRESS (40+10) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μείωσαν τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 4,7/3,5 mmHg συγκριτικά με τα TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα ποσοστά των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (< 140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και < 130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 42,5%, 51,0% και 49,1% για τα TOPRESS (20+5) mg, (40+5) mg και (40+10) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αντίστοιχα.

Σε γενικές γραμμές, το μέγιστο αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής δράσης των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων επετεύχθη εντός των 2 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Μια δεύτερη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης της αμλοδιπίνης στη θεραπεία Καυκάσιων ασθενών, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 20 mg μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης.

Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 20 mg μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -10,6/-7,8 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 5 mg αμλοδιπίνης για 8 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).

Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (< 140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και < 130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 44,5% για τον συνδυασμό 20/5 mg συγκριτικά με 28,5% για τα 20 mg μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης.

Σε μια επιπλέον μελέτη αξιολογήθηκε η προσθήκη διαφόρων δόσεων μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης σε Καυκάσιους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά έπειτα από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg αμλοδιπίνης.

Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 5 mg αμλοδιπίνης, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg (p<0,0001).

Τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 29,9% για την ομάδα που συνέχισε τη λήψη των 5 mg αμλοδιπίνης μόνο, 53,5% για τα TOPRESS (20+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 50,5% για τα (TOPRESS 40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Δεν είναι διαθέσιμα τυχαιοποιημένα στοιχεία από ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που να συγκρίνουν τη χρήση της μεσαίας δόσης της συνδυασμένης θεραπείας με TOPRESS επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έναντι της αύξησης στη μέγιστη δόση της μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη ή ολμεσαρτάνη.

Οι τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η αντιυπερτασική δράση των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, κατά τη χορήγηση μία φορά ημερησίως, διατηρούνταν κατά το 24ωρο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων, με λόγο ελάχιστης προς μέγιστης συγκέντρωσης από 71% μέχρι 82% για τη συστολική και διαστολική απόκριση και με την 24ωρη αποτελεσματικότητα να επιβεβαιώνεται μέσω της συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Η αντιυπερτασική δράση των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Σε δύο ανοικτές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες επέκτασης, η διατήρηση της αποτελεσματικότητας με χρήση των TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων αποδείχθηκε μετά από έναν χρόνο θεραπείας στο 49-67% των ασθενών.

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Το συστατικό, μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 1 (AT1) της αγγειοτασίνης II. Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την ολμεσαρτάνη. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η διέγερση της καρδιάς και η νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση και τη δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT1 σε ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT1) της αγγειοτασίνης II από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης στο πλάσμα, καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, ενώ ελαττώνονται μερικώς οι συγκεντρώσεις της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Στην υπέρταση, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις εκδήλωσης υπότασης με την πρώτη δόση, ταχυφυλαξίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία ή φαινομένου ταχείας ανάδρομης αύξησης της αρτηριακής πίεσης (rebound hypertension) μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με υπέρταση, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για όλο το 24ωρο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων. Η χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια μείωση στην αρτηριακή πίεση όπως η χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης δύο φορές ημερησίως.

Με τη συνέχιση της θεραπείας, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό της επίδρασης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

Η επίδραση της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

Η μελέτη ROADMAP [Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (Τυχαιοποιημένη μελέτη για την ολμεσαρτάνη και την πρόληψη της μικρολευκωματινουρίας του διαβήτη)] σε 4.447 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, φυσιολογικά επίπεδα λευκωματινουρίας και τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε εάν η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο επιπλέον των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης.

Σε ό,τι αφορά το κύριο τελικό σημείο, η μελέτη κατέδειξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά την προσαρμογή ως προς τις διαφορές της ΑΠ, αυτή η μείωση κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. Το 8,2% (178 από 2160) των ασθενών στην ομάδα της ολμεσαρτάνης και το 9,8% (210 από 2139) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εκδήλωσαν μικρολευκωματινουρία.

Σε ό,τι αφορά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, καρδιαγγειακά συμβάματα παρουσιάστηκαν σε 96 ασθενείς (4,3%) που έλαβαν ολμεσαρτάνη και σε 94 ασθενείς (4,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερη με την αγωγή με ολμεσαρτάνη σε σύγκριση με την αγωγή με εικονικό φάρμακο [15 ασθενείς (0,7%) έναντι 3 ασθενών (0,1%)], παρόλα τα παρόμοια ποσοστά μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [14 ασθενείς (0,6%) έναντι 8 ασθενών (0,4%)], μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου [17 ασθενείς (0,8%) έναντι 26 ασθενών (1,2%)] και μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας [11 ασθενείς (0,5%) έναντι 12 ασθενών (0,5%)]. Η συνολική θνησιμότητα με ολμεσαρτάνη ήταν αριθμητικά αυξημένη [26 ασθενείς (1,2%) έναντι 15 ασθενών (0,7%)], γεγονός το οποίο οφειλόταν κυρίως στον υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η δοκιμή ORIENT [Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (Δοκιμή για τη δράση της ολμεσαρτάνης στη μείωση της επίπτωσης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε διαβητική νεφροπάθεια)] διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης σε νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 577 τυχαιοποιημένους Γιαπωνέζους και Κινέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έπασχαν από έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,1 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο επιπλέον των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του ΜΕΑ.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας) παρατηρήθηκε σε 116 ασθενείς στην ομάδα της ολμεσαρτάνης (41,1%) και σε 129 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (45,4%) [αναλογία κινδύνου (HR) ίση με 0,97 (διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 95% ίσο με 0,75 έως 1,24), $p=0,791$]. Το δευτερεύον σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο παρατηρήθηκε σε 40 ασθενείς υπό θεραπεία με ολμεσαρτάνη (14,2%) και 53 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο περιλάμβανε τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια σε 10 (3,5%) ασθενείς που έλαβαν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, τη συνολική θνησιμότητα σε 19 (6,7%) ασθενείς έναντι 20 (7,0%) ασθενών, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε 8 (2,8%) ασθενείς έναντι 11 (3,9%) ασθενών και το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 3 (1,1%) ασθενείς έναντι 7 (2,5%) ασθενών, αντίστοιχα.

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Το συστατικό αμλοδιπίνη των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, ο οποίος αναστέλλει το διαμεμβρανικό έσω ρεύμα των ιόντων του ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στα μυοκαρδιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται τόσο στις διυδροπυριδινικές όσο και στις μη διυδροπυριδινικές περιοχές σύνδεσης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική, με μεγαλύτερη επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων παρά στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριών, η οποία οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και επομένως και της αρτηριακής πίεσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις εκδήλωσης φαινομένου υπότασης με την πρώτη δόση, ταχυφυλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή φαινομένου ταχείας ανάδρομης αύξησης της αρτηριακής πίεσης (rebound hypertension) μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, την καθιστή και την όρθια θέση. Η χρόνια χρήση της αμλοδιπίνης δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις αμλοδιπίνης ελαττώνουν τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και την αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος, χωρίς να μεταβάλλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

Σε μελέτες αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε κλινικές μελέτες που βασίζονται στη δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σταδίου II-IV κατά NYHA, η αμλοδιπίνη διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί καμία κλινική επιδείνωση, όπως αξιολογήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE) που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ κατέδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παρακολούθησης της αμλοδιπίνης (PRAISE-2) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV κατά NYHA, χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιοαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος, παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη καρδιακής προσβολής (ALLHAT)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας που ονομάζεται «Δοκιμή Αντιυπερτασικής Θεραπείας και Θεραπείας Μείωσης Λιπιδίων για την Πρόληψη της Καρδιακής Προσβολής (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)», πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες, δηλαδή, αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αναστολέας διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης γραμμής, σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, σε ήπια ή μέτρια υπέρταση.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια κατά μέσο όρο. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο (CHD), περιλαμβανομένων των εξής: προηγούμενο

έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη) ή τεκμηριωμένη παρουσία άλλης μορφής αρτηριοσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (CVD) (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφίας αριστερής κοιλίας που έχει διαγνωσθεί με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), καπνίσματος την τρέχουσα περίοδο (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη στο πρωτεύον τελικό σημείο: RR 0,98, CI 95% (0,90-1,07), p=0,65. Από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (παράμετρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, CI 95% [1,25-1,52], p<0,001). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη (RR 0,96, CI 95% [0,89-1,02], p=0,20).

Άλλες πληροφορίες:

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Εξελισσόμενη παγκόσμια δοκιμή τελικού σημείου με χορήγηση τελμισαρτάνης μεμονωμένα και σε συνδυασμό με ραμιπρίλη) και VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Μελέτη νεφροπάθειας στον διαβήτη του Ιδρύματος βετεράνων)] εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Η μελέτη ONTARGET πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με συνοδό ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η μελέτη VA NEPHRON-D αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Οι μελέτες αυτές δεν κατέδειξαν σημαντικό όφελος στη νεφρική ή/και στην καρδιαγγειακή έκβαση και θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης ή/και υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά είναι σχετικά και για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου, οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Δοκιμή με αλισκιρένη σε διαβήτη τύπου 2 με χρήση καρδιαγγειακών τελικών σημείων και τελικών σημείων νεφροπάθειας) ήταν μία μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης στην καθιερωμένη θεραπεία με αναστολέα MEA ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο περισσότερο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

TOPRESS επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Έπειτα από την από του στόματος λήψη TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1,5–2 ώρες και 6–8 ώρες, αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι ισοδύναμα με τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης, έπειτα από τη λήψη των δύο συστατικών ως ξεχωριστά δισκία. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Απορρόφηση και κατανομή

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη είναι ένα προφάρμακο. Κατά την απορρόφησής της από το γαστρεντερικό σωλήνα, μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της, την ολμεσαρτάνη, από εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου και του αίματος της πυλαίας φλέβας. Δεν έχει ανιχνευθεί αυτούσια μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη ή ανέπαφη ομάδα πλευρικής αλύσου μεδοξομίλης στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης χορηγούμενης στη φαρμακοτεχνική μορφή δισκίου ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και οι συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνονται σχεδόν γραμμικά σε σχέση με άπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι και τα 80 mg περίπου.

Η τροφή είχε ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και συνεπώς η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης που να σχετίζονται με το φύλο.

Η ολμεσαρτάνη δεσμεύεται ισχυρά από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), αλλά η δυνατότητα για κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης από θέσεις πρωτεϊνικής δέσμευσης μεταξύ της ολμεσαρτάνης και άλλων συγχρηγούμενων δραστικών ουσιών με υψηλή δέσμευση είναι χαμηλή (όπως επιβεβαιώνεται από την έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και της βαρφαρίνης). Η δέσμευση της ολμεσαρτάνης με τα αιμοσφαίρια είναι αμελητέα. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV, 19%) και ήταν σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης ραδιοσημασμένης με ^{14}C , το 10–16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα σε ποσοστό 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η απορροφούμενη ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%) όσο και μέσω του ήπατος και των χοληφόρων (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας είναι ελάχιστη. Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγησή της σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής της ολμεσαρτάνης είναι μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες

δόσεις και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 0,5–0,7 L/h και είναι ανεξάρτητη από τη δόση.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα οδήγησε σε μείωση κατά 28% της C_{max} και μείωση κατά 39% της AUC της ολμεσαρτάνης. Μικρότερου βαθμού επιδράσεις, 4% και 15% μείωση στη C_{max} και AUC αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν όταν η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη χορηγήθηκε 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50–52%, ανεξάρτητα από το εάν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς με τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα να επιτυγχάνονται 6-12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 L/kg. Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η απορρόφηση της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35–50 ώρες και είναι συμβατός με τη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ προς αδρανείς μεταβολίτες, ενώ το 10% της μητρικής ουσίας και το 60% των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα.

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη (δραστικά συστατικά των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών):

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω):

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στην κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65–75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≤ 75 ετών) σε σύγκριση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτό μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Ωστόσο, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένους ασθενείς είναι το ίδιο, παρόλο που απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης.

Ο χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να είναι μικρότερη με αποτέλεσμα αυξήσεις τόσο της AUC όσο και του χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής. Οι αυξήσεις της AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής σε

ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών αυτής της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η τιμή της AUC για την ολμεσαρτάνη σε κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκε κατά 62%, 82% και 179% για ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Το 10% της ουσίας απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αμλοδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί στην κανονική δοσολογία. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Μετά από μία άπαξ από του στόματος χορήγηση, οι τιμές της AUC για την ολμεσαρτάνη είναι 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήπιας και μέτριας μορφής, αντίστοιχα, από ό,τι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της ολμεσαρτάνης, 2 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης, σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήπιας και μέτριας μορφής είναι 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δόσεων σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης είναι πάλι κατά 65% περίπου υψηλότερη από ό,τι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι μέσες τιμές C_{max} για την ολμεσαρτάνη είναι παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

Τα κλινικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης μειώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40%–60% (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας κάθε μίας ουσίας, δεν αναμένεται επιδείνωση της τοξικότητας από τον συνδυασμό, αφού κάθε ουσία έχει διαφορετικούς στόχους, δηλαδή οι νεφροί για την μεδοξομικική ολμεσαρτάνη και η καρδιά για την αμλοδιπίνη.

Σε μία τρίμηνη μελέτη ελέγχου της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης χορηγούμενου από του στόματος σε επίμυες, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: ελάττωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα και μεταβολές σχετικές με τους νεφρούς, οι οποίες και οι δύο πιθανώς οφείλονται στη μεδοξομικική ολμεσαρτάνη, αλλοιώσεις στο έντερο (διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου του ειλεού και του κόλου), στα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών κυττάρων του φλοιού και δημιουργία κενοτοπίων στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού) και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένου, οι οποίες είναι δυνατό να προκαλούνται από την αμλοδιπίνη. Οι μεταβολές αυτές ούτε προκάλεσαν οποιαδήποτε νέα τοξικότητα ούτε επιδείνωσαν κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες εκδηλώσεις τοξικότητας που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκαν συνεργιστικές τοξικολογικές επιδράσεις.

Μεδοξομικική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και με αναστολείς του MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη, μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των

παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναγεννητικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε προκλινικές δοκιμές άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 και των αναστολέων του MEA και μπορούν να μειωθούν με την ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση γλωριούχου νατρίου. Και στα δύο είδη πειραματόζωων, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών. Αυτές οι μεταβολές, οι οποίες αποτελούν τυπική επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων του MEA και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1, φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Όπως οι άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε ότι αυξάνει την επίπτωση της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Σε αρκετές *in vivo* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με από του στόματος χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε πολύ υψηλές δόσεις, έως 2.000 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες επιδράσεις. Τα συνολικά δεδομένα ενός ολοκληρωμένου προγράμματος δοκιμών γονοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονοτοξικές επιδράσεις, σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος, σε μια μελέτη 2 ετών στους επίμυες, ούτε σε δύο μελέτες καρκινογένεσης 6 μηνών σε διαγονιδιακά ποντίκια.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρχε ένδειξη τερατογόνου επίδρασης. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση των επιγόνων μειώθηκε μετά την έκθεση στην μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, ενώ μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου. Όπως και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη φαίνεται ότι είναι περισσότερο τοξική σε κυοφορούντες κόνικλους από ότι σε κυοφορούντες επίμυες. Ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό των TOPRESS επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ημερομηνία του τοκετού, παράταση της διάρκειας του τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών.

Διαταραχή γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 10 mg στον άνθρωπο βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες, κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες, σε δόση συγκρίσιμη με τη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/kg, παρατηρήθηκαν μειωμένες συγκεντρώσεις της θυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες που ελάμβαναν αμλοδιπίνη στη διατροφή τους για δύο έτη, σε συγκεντρώσεις που υπολογίστηκε ότι παρέχουν ημερήσια δοσολογικά επίπεδα της τάξεως των 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (η οποία για τους ποντικούς ήταν παρόμοια με τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg, βάσει mg/m², ενώ για τους επίμυες ήταν δύο φορές* μεγαλύτερη από αυτήν) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Μελέτες μεταλλαξιγένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

*Βάσει σωματικού βάρους ασθενούς ίσου με 50 kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με πυρίτιο, κολλοειδής άνυδρη)
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Ποβιδόνη Κ-30

Επικάλυψη δισκίου:

TOPRESS (20+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Λευκή επικάλυψη Opadry II 85F18422:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350
Τάλκης

TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κίτρινη επικάλυψη Opadry II 85F520132:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

TOPRESS (40+10) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Καφέ επικάλυψη Opadry II 85F565114:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Φιάλη από HDPE: χρησιμοποιείτε εντός 90 ημερών από το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) OPA/Al/PVC-Al:

Κυψέλη (blister) OPA/Al/PVC-Al που περιέχει 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία ή σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης (blister) OPA/Al/PVC-Al μονάδων δόσης που περιέχουν 28 ή 30 δισκία.

Φιάλη από HDPE:

Λευκή αδιαφανής φιάλη από HDPE με λευκό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 ή 90 δισκία.

Λευκή αδιαφανής φιάλη από HDPE με λευκό βιδωτό πάμα με συνεχές σπείρωμα από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 500 ή 1.000 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

WIN MEDICA A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

T.K. 15238 – Χαλάνδρι Αττικής

Ελλάδα

Τηλ.: 210 7488821

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TOPRESS (20+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 90252/06-09-2018

TOPRESS (40+5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 90253/06-09-2018

TOPRESS (40+10) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 90254/06-09-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06-09-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ