

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARDYNSTA® 40 mg/5 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 1.93 mg νατρίου.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Δύο στρώσεων δισκία, λευκά έως υπόλευκα στη μία πλευρά και ροζ στην άλλη πλευρά, αποδεκτά μικρά στίγματα στη ροζ πλευρά, επιμήκη (12,2 - 12,8 mm x 5,7 - 6,3 mm), αμφίκυρτα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το CARDYNSTA® 40 mg/5 mg ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία CARDYNSTA® που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο τελμισαρτάνης 80 mg/αμλοδιπίνης 10 mg ανά ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέηπφρουτ ή χυμό γκρέηπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ.παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το CARDYNSTA® 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε CARDYNSTA® 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

#### Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία CARDYNSTA® που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιύλιση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το CARDYNSTA® αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το CARDYNSTA® μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συστήνεται όπως το CARDYNSTA® λαμβάνεται με λίγο υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης με προϊόντα που περιέχουν αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση. Επιπροσθέτως όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (RAAS).

##### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση.

##### Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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

##### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

#### Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

#### Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη σχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά της επίπτωσης της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

#### Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομύλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

## **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

### Κοινές αλληλεπιδράσεις στο συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου.

### Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

#### *Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης*

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από το αλκοόλ.

#### *Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)*

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

### Άλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

#### Η συγχορήγηση δε συνιστάται

#### *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

#### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

#### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ,

αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. Παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα*

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγονάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

##### *Ραμπρίλη*

Σε μία μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> της ραμπρίλης και της ραμπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

#### Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Διγοξίνη*

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49 %) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20 %). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς CYP3A4*

Με ταυτόχρονη χρήση με τον αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης αυξήθηκαν κατά 22 % και 50 % αντίστοιχα. Παρόλ'αυτά, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης σε μεγαλύτερη έκταση από τη διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με αναστολείς CYP3A4. Παρόλ'αυτά, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποδοτέες σε τέτοια αλληλεπίδραση.

##### *Επαγωγείς 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 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Γκρέηπφρουτ και χυμός γκρέηπφρουτ*

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ με μονή από του στόματος δόση 10 mg αμλοδιπίνης σε 20 υγιείς εθελοντές δεν έδειξε σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμλοδιπίνης. Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης και γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ εξακολουθεί να μη συνιστάται στους ασθενείς καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες υποτασικές επιδράσεις.

#### Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με την εξαίρεση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβλητές αυξήσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις (μέσος όρος 0% - 40%) της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με αμλοδιπίνη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης κατά περίπτωση.

##### *Σιμβαστατίνη*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77 % σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20mg ημερησίως.

##### *Άλλα*

Η αμλοδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλденаφίλη, αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, σιμεθικόνη), σιμετιδίνη, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος. Όταν η αμλοδιπίνη και η σιλденаφίλη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό, κάθε παράγοντας άσκησε ανεξάρτητα την επίδραση του στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης.

### *Τελμισαρτάνη*

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα

επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

### Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δε δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3 – 7 %, με μέγιστο 15 %.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμπλιδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Ομοίως, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος για την αμλοδιπίνη (δείτε παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί για αναστολές των διαύλων ασβεστίου αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση σε προκλινικές και *in vitro* μελέτες. Η κλινική σχέση δεν έχει καθιερωθεί.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα των τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης	Τελμισαρτάνη	Αμλοδιπίνη
<b><i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i></b>			
Όχι συχνές		λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολπίτιδας, συρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας	
Σπάνιες	κυστίτιδα	σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης <sup>1</sup>	
<b><i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i></b>			
Όχι συχνές		αναιμία	
Σπάνιες		θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	
Πολύ σπάνιες			λευκοπενία, θρομβοπενία
<b><i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i></b>			
Σπάνιες		υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση	
Πολύ σπάνιες			υπερευαισθησία
<b><i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i></b>			

Όχι συχνές		υπερκαλιαιμία	
Σπάνιες		υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	
Πολύ σπάνιες			υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές			μεταβολή διάθεσης
Σπάνιες	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία		σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Συχνές	ζάλη		
Όχι συχνές	υπνηλία, ημικρανία, κεφαλαλγία, παραισθησία		
Σπάνιες	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος		
Πολύ σπάνιες			εξωπυραμιδικό σύνδρομο
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές			οπτική δυσλειτουργία
Σπάνιες		οπτική διαταραχή	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Όχι συχνές	ίλιγγος		εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Σπάνιες		ταχυκαρδία	
Πολύ σπάνιες			έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη		
Πολύ σπάνιες			αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Όχι συχνές	βήχας	δύσπνοια	δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>		

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	μετεωρισμός	μεταβολή των συνηθειών του εντέρου
Σπάνιες	έμετος, υπερτροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία	δυσφορία του στομάχου	
Πολύ σπάνιες			παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Σπάνιες		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή ήπατος <sup>2</sup>	
Πολύ σπάνιες			ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Όχι συχνές	κνησμός	υπεριδρωσία	αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Σπάνιες	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα	αγγειοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση), φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, κνίδωση	
Πολύ σπάνιες			αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία
Μη γνωστές			τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία		
Σπάνιες	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)	πόνος τένοντα (συμπτώματα	

		παρόμοια με τενοντίτιδα)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Όχι συχνές		νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας	διαταραχή σύρρησης, πολλακιουρία
Σπάνιες	νυκτουρία		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία		γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Συχνές	περιφερικό οίδημα		
Όχι συχνές	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα		άλγος
Σπάνιες	αίσθημα κακουχίας	γριπώδης συνδρομή	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
Σπάνιες	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

<sup>1</sup>: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

<sup>2</sup>: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

<sup>3</sup>: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (κυρίως διάμεσης πνευμονίας και ηωσινοφιλικής πνευμονίας) από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης

#### 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό 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

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη

αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

### Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: κωδικός ATC: C09DB04

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης αποτελείται από δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χορηγούμενος μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

### Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT<sub>1</sub> του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επανξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80 % μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

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

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική

δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιοσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

### Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $< 119$  mm Hg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης έδειξε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των -21.8/-16.5 mmHg (40 mg/5 mg),

-22.1/-18.2 mmHg (80 mg/5 mg), -24.7/-20.2 mmHg (40 mg/10 mg) και -26.4/-20.1 mmHg (80 mg/10 mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης <90mm Hg επιτεύχθηκε στο 71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ( $\Delta$ ΑΠ  $\geq$ 100 mmHg) το 32.7 – 51.8 % ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5 mg (-22.2/-17.2 mmHg με 40 mg/5 mg· -22.5/-19.1 mmHg με 80 mg/5 mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10 mg (-21.0/-17.6 mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1.4 % με 40 mg/5 mg· 0.5 % με 80 mg/5 mg· 17.6 % με αμλοδιπίνη 10 mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5mg έλαβαν τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης (40 mg/5 mg ή 80 mg/5 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5 mg ή 10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-13.6/-9.4 mmHg, -15.0/-10.6 mmHg με 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg έναντι -6.2/-5.7 mmHg, -11.1/-8.0 mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθησαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56.7 %, 63.8 % με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg έναντι 42 %, 56.7 % με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4.4 % έναντι 24.9 %, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης (40 mg/10 mg ή 80 mg/10 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-11.1/-9.2 mmHg, -11.3/-9.3 mmHg με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι -7.4/-6.5 mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθησαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63.7 %, 66.5 % με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι 51.1 % με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40mg/ 10mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 80 mg/10 mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12.7 % των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν

1.3 % με τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg, 8.8 % με τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40 mg/10 mg και 80 mg/10 mg και 18.4 % με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4.4 % για το 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg και 24.9 % για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50 %. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-\infty}$ ) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6 %, (δόση 40 mg) έως 19 % (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80 %. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

#### Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5 %), κυρίως με την λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι περίπου το 97.5 % της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

#### Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90 %) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

#### Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) και, σε μικρότερη

έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι <1 % της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος ( $Cl_{tot}$ ) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60 % των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η  $C_{max}$  και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με  $C_{max}$  και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100 %. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60 % στην AUC.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς τα μη-κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό

επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3.2/0.8, 10/2.5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

#### Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/ υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών.

Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

#### Αμλοδιπίνη

Οι μη κλινικές μελέτες ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερημένος τοκετός, δύσκολος τοκετός και διαταραγμένη επιβίωση εμβρύου και νεογνού σε υψηλές δόσεις. Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υδροξείδιο του νατρίου  
Μεγλουμίνη  
Ποβιδόνη K25  
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μαννιτόλη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κροσποβιδόνη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Προζελατινοποιημένο άμυλο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

14, 28, 30, 56, 90, 98 δισκία σε κυψέλη αλουμινίου/OPA/αλουμίνιο/PVC και σε κουτί από χαρτόνι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

VIOFAR ΕΠΕ

Εθν. Αντιστάσεως και Τριφυλλίας

136 71, Αχαρναί

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

XXX

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**