

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telhycar 80 mg /12,5 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg telmisartan και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

### Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 80 mg/12,5 mg περιέχει 180.50 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Οβάλ, αμφίκυρτα, δισκία, μη επικαλυμμένα δισκία με λευκό έως υπόλευκο χρώμα και ένα ροζ με χαρακτήρες "L200". Το λευκό έως υπόλευκο στρώμα μπορεί να περιέχει ροζ κηλίδες χρώματος. Μήκος 16,2 mm, πλάτος 7,9 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ως σταθερός συνδυασμός δόσεων, το Telhycar (80 mg telmisartan /12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία telmisartan.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Telhycar θα πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία telmisartan. Εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με καθένα από τα δύο συστατικά συστήνεται πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων.

Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξετασθεί απευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία στους σταθερούς συνδυασμούς.

- Το Telhycar 80 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί μία φορά την ημέρα σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με telmisartan 80 mg.

#### Ειδικοί πληθυσμοί:

##### Νεφρική ανεπάρκεια

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η δοσολογία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 40 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide, μία φορά την ημέρα. Το Telhycar δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια. Οι θειαζίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Telhycar σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι διαθέσιμο σε αντοχή 40 mg / 12,5 mg, ωστόσο αυτή η ισχύς μπορεί να διατίθεται από άλλους κάτοχος άδειας κυκλοφορίας.

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Telhycar είναι για εφάπαξ χορήγηση από του στόματος και θα πρέπει να λαμβάνονται με υγρό, με ή χωρίς τροφή.

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.*

Το Telhycar θα πρέπει να φυλάσσεται εντός της κλειστής κυψέλης λόγω της υδροσκοπικής ιδιότητας των δισκίων. Τα δισκία θα πρέπει να απομακρύνονται από την κυψέλη αμέσως πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλες ουσίες παράγωγα σουλφοναμιδών (εφόσον η υδροχλωροθειαζιδή είναι φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Εμμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεσταιμία.

Η ταυτόχρονη χρήση Telhycar με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη 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 δίδονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές 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 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Ηπατική ανεπάρκεια

Το Telhycar δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χολόσταση, αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3), εφόσον το telmisartan απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν μειωμένη ηπατική κάθαρση για το telmisartan.

Επιπροσθέτως, το Telhycar θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς μικρές αλλαγές στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Telhycar σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

### Νεφροαγγειακή υπέρταση

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

### Νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού

Το Telhycar δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με χορήγηση του Telhycar σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Η εμπειρία με το Telhycar είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ως εκ τούτου, συστήνεται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου, κρεατινίνης και ουρικού οξέος. Αζωθαιμία σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία.

### Ενδοαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν την χορήγηση του Telhycar.

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

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης 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 που ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (όπως ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκειμενική νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).

### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου η χρήση του Telhycar δεν συνιστάται.

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

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

### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοχή γλυκόζης ενώ μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα και αγωγή με τελμिसартάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες. Μια αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετισθεί με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Εν τούτοις, στη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Telhycar έχουν αναφερθεί ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Υπερουριχαιμία ή συμπτωματική ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προκληθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.

#### Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Όπως και με οποιοδήποτε ασθενή που λαμβάνει διουρητική θεραπεία, θα πρέπει να διενεργείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές ύδατος ή ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένης της υποκαλιαιμίας, υπονατριάμιας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχών ύδατος ή ηλεκτρολυτών είναι ξηροστομία, δίψα, εξασθένηση, λήθαργος, υπνηλία, ευερεθιστότητα, μυαλγίες ή κράμπες, μυϊκή αδυναμία, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία ή έμετος (βλ. παράγραφο 4.8).

#### - *Υποκαλιαιμία*

Αν και υποκαλιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με telmisartan μπορεί να μειώσει την επαγόμενη από το διουρητικό υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που βρίσκονται σε φάση έντονης διούρησης, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος πρόσληψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### - *Υπερκαλιαιμία*

Αντιστρόφως, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT<sub>1</sub>) από το συστατικό telmisartan του Telhycar. Αν και κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία δεν έχει στοιχειοθετηθεί με το Telhycar, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν τη νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια και το σακχαρώδη διαβήτη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή με Telhycar (βλ. παράγραφο 4.5).

#### - *Υπονατριάμια και υποχλωραιμική αλκάλωση*

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Telhycar θα μειώνει ή θα εμποδίζει την ανάπτυξη υπονατριάμιας, που οφείλεται σε διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία.

#### - *Υπερασβεσταιμία*

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώνουν τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και να προκαλέσουν ελαφρά και διακεκομμένη αύξηση ασβεστίου ορού, χωρίς την παρουσία γνωστής μεταβολικής διαταραχής του ασβεστίου. Έντονη υπερασβεσταιμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την εκτέλεση των δοκιμασιών λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

#### - *Υπομαγνησιαίμια*

Οι θειαζίδες έχει δειχθεί ότι αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση μαγνησίου, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπομαγνησιαίμια (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Νάτριο και Μονοϋδρική Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια προβλήματα κληρονομικής στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

#### Εθνικές διαφορές

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, το telmisartan φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ανθρώπους της μαύρης φυλής από ότι σε μη μαύρους, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας των καταστάσεων

χαμηλής ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό μαύρων.

### Άλλα

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

### Γενικά

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Εξάρση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με τα θειαζιδικά διουρητικά (δείτε παράγραφο 4.8). Εάν μια αντίδραση φωτοευαισθησίας παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν η επαναχορήγηση του διουρητικού κριθεί απαραίτητη, συνιστάται η προστασία των εκτεθειμένων στον ήλιο περιοχών ή στις τεχνητές ακτίνες UVA.

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία μυωπία και γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μία ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και συνήθως εμφανίζονται μέσα στις πρώτες ώρες ή έως τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Εάν δεν χορηγηθεί αγωγή, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν πιο άμεσα. Μπορεί να χρειαστεί να εξετασθεί ταχεία ιατρική ή χειρουργική θεραπεία εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμείνει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή πενικιλίνες.

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

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

### Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν επίσης αναφερθεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (περιλαμβανομένου και του Telhycar). Η συγχορήγηση λιθίου και Telhycar δεν συνιστάται. (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αυτός ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συστήνεται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απέκκριση καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα)

Εάν οι ουσίες αυτές συνταγογραφηθούν με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-telmisartan, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης στα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου ή να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία (π.χ. αναστολείς ΜΕΑ, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, κυκλοσπορίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως η νατριούχος ηπαρίνη)

Εάν συνταγογραφηθούν αυτά τα φάρμακα με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης- telmisartan, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επιβραδύνουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, συγχορήγηση των παραπάνω φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση στα επίπεδα καλίου του ορού και για αυτό δεν συνιστώνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού

Περιοδικός έλεγχος του καλίου ορού και ΗΚΓ συστήνεται όταν το Telhycar χορηγείται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού (π.χ. καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά) και τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία - torsades de pointes - (τα οποία περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά), η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

- Κατηγορία Ia αντιαρρυθμικών (π.χ. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Κατηγορία III αντιαρρυθμικών (π.χ. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- άλλα (π.χ. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV.)

Καρδιακές γλυκοσίδες

Υποκαλιαιμία επαγόμενη από θειαζίδες ή υπομαγνησισαμία ευνοούν τη ανάπτυξη αρρυθμιών, που προκαλούνται από τις καρδιακές γλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

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.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Το telmisartan μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

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 υπερκαλιαιμία 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).

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από του στόματος και ινσουλίνη)

Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

### Μεταφορμίνη

Η μεταφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή: υπάρχει κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

### Χολεστυραμίνη και ρητίνες χολεστιπόλης

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης παραβλάπεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

### 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 τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιπερτασικές δράσεις των ανταγωνιστών του υποδοχέα 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 του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης και πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Οπότε, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, κυρίως στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ικανοποιητική ποσότητα υγρών και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Σε μια μελέτη η συγχορήγηση telmisartan και ramipril οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> του ramipril και του ramiprilat. Η κλινική σχέση αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

### Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη)

Η επίδραση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να ελαττωθεί.

### Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Η επίδραση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

### Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ουρικής αρθρίτιδος (π.χ. προβενεσίδη, σουλφοπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμάκων μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικού διουρητικού μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

### Άλατα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου ορού λόγω ελαττωμένης απέκκρισης. Εάν πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία ασβεστίου να προσαρμόζεται ανάλογα.

### β-αποκλειστές και διαζοξίδη

Η υπεργλυκαιμική επίδραση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, biperiden) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού – τύπου διουρητικών μέσω ελάττωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και της ταχύτητας κένωσης του στομάχου.

### Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών της αμανταδίνης.

### Κυτταροτοξικά φάρμακα (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.

Με βάση τα φαρμακολογικά τους χαρακτηριστικά θα πρέπει να αναμένεται ότι τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τις αντιυπερτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών, συμπεριλαμβανομένου και του telmisartan: Βακλοφένη, αμφοσίνη. Επίσης, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση αλκοόλης, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ή αντικαταθλιπτικών.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

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

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Telhycar σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμάκων. 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 αντι-υπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν διαπιστωμένο 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 πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου,) και τοξικότητα στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλσιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει γίνει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος με υπερήχους για τη νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την κύηση, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να επηρεάσει την εμβryo-πλακουντική αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και το νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οίδημα κατά την κύηση, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία εξαιτίας του κινδύνου μειωμένου όγκου του πλάσματος και πλακουντική υποαιμάτωση, χωρίς ωφέλιμη επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σπάνιων περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη αγωγή.

##### Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Telhycar κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Telhycar δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή



πρόωρα γεννημένων βρεφών.

Η υδροχλωροθειαζίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε μεγάλες δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Telhycar κατά το θηλασμό δε συνιστάται. Εάν το Telhycar χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, οι δόσεις πρέπει να διατηρούνται όσο πιο χαμηλές γίνεται.

#### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις του telmisartan και της υδροχλωροθειαζίδης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

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

Το Telhycar μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Υπάρχει η πιθανότητα περιστασιακής εμφάνισης αισθήματος ζάλης ή υπνηλίας κατά τη διάρκεια της λήψης του Telhycar.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ζάλη. Σπάνια μπορεί να συμβεί σοβαρό αγγειοίδημα ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ). Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε με το Telhycar ήταν συγκρίσιμη με αυτή που αναφέρθηκε για τη μονοθεραπεία telmisartan σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που περιέλαβαν 1471 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκε να λαμβάνουν telmisartan μαζί με υδροχλωροθειαζίδη (835) ή μονοθεραπεία telmisartan (636). Συσχέτιση δόσης και ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αποδείχθηκε και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσίασαν συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή των ασθενών.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές μελέτες και παρουσιάζονται πιο συχνά ( $p \leq 0.05$ ) με telmisartan μαζί με υδροχλωροθειαζίδη παρά με το placebo αναγράφονται παρακάτω ανάλογα με το οργανικό σύστημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με κάθε δραστικό συστατικό όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, αλλά οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με Telhycar.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ); συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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.

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθθηματώδους λύκου <sup>1</sup>	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές
	Υπερουριχαιμία, υπονατριάιμία	Σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Όχι συχνές
	Κατάθλιψη	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Συγκοπή, παραισθησία	Όχι συχνές
	Αϋπνία, διαταραχές ύπνου	Σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή, θάμβος οράσεως	Σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του	Ίλιγγος	Όχι συχνές

λαβυρίνθου		
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία, αρρυθμίες	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια Αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, ξηροστομία, μετεωρισμός Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος, γαστρίτιδα	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Παθολογική ηπατική λειτουργία / ηπατική διαταραχή <sup>2</sup>	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοοίδημα (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας έκβασης), ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνίδωση	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία Αρθραλγία, μυϊκές κράμπες, πόνος σε άκρο	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικός πόνος Γριπώδης συνδρομή, πόνος	Όχι συχνές Σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αύξηση ηπατικού ενζύμου	Όχι συχνές Σπάνιες

<sup>1</sup> Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

<sup>2</sup> Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υπο-παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες για το Telhycar, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

#### Telmisartan:

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν placebo και telmisartan.

Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε με το telmisartan (41.4%) ήταν συνήθως συγκρίσιμη με το placebo (43.9%) σε μελέτες ελεγχόμενες με placebo. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που ταξινομούνται παρακάτω έχουν αθροιστεί από όλες τις κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με telmisartan για υπέρταση ή σε ασθενείς 50 ετών ή μεγαλύτερους σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της κυστίτιδας	Όχι συχνές
Διαταραχές του	Σήψη συμπεριλαμβανομένης μοιραίας έκβασης <sup>3</sup> Αναιμία	Σπάνιες Όχι συχνές

αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία, αναφυλακτικές αντιδράσεις	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές
	Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία	Όχι συχνές
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Σπάνιες
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Βήχας	Όχι συχνές
	Διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσφορία στομάχου	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Έκζεμα, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό εξάνθημα δέρματος	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Πάθηση των αρθρώσεων, άλγος τενόντων	Σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Εξασθένηση νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Σπάνιες

<sup>3</sup> Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υποπαράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

#### Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την υποογκαιμία, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απορύθμιση ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωροθειαζίδης μεμονωμένα περιλαμβάνουν:

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σιελαδενίτιδα	Μη γνωστές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία (ορισμένες φορές με πορφύρα)	Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια του μυελού των οστών, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία	Μη γνωστές
Ενδοκρινικές διαταραχές	Ανεπαρκής ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπομαγνησιαίμια	Συχνές
	Υπερασβεσταιμία	Σπάνιες
	Υποχλωραϊμική αλκάλωση	Πολύ σπάνιες

	Ανορεξία, μείωση της όρεξης, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υποογκαιμία	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανησυχία	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπάνιες
	Αίσθημα ζάλης	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Ξανθοψία, οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Νεκρωτική αγγειίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα, δυσφορία στομάχου	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ίκτερος χολοστατικός	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, δερματική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Αδυναμία	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, γλυκοζουρία	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα τριγλυκερίδια	Μη γνωστές

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ διαταραχή του ήπατος

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας/ διαταραχή του ήπατος από εμπειρία μετά την κυκλοφορία με telmisartan συνέβησαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### Σήψη

Στη μελέτη PROfESS, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με telmisartan σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Το συμβάν μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με μηχανισμό προς το παρόν άγνωστο (δείτε παράγραφο 5.1).

##### Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας κατά την εμπειρία μετά τη διάθεση στην αγορά σε χρονική συσχέτιση με λήψη τελμισαρτάνης. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί μία αιτιολογική συσχέτιση.

##### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζιδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζιδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### **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 ισορροπίας 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:

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

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός στοιχείων υπερδοσολογίας του telmisartan σε ανθρώπους. Δεν έχει τεκμηριωθεί ο βαθμός κατά τον οποίο η υδροχλωροθειαζιδή απομακρύνεται με την αιμοδιάλυση.

##### Συμπτώματα

Οι πιο σημαντικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας με telmisartan ήταν υπόταση και ταχυκαρδία βραδυκαρδία, ζάλη, έμετος, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί. Υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζιδή σχετίζεται με ένδεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και υποογκαιμία, ως αποτέλεσμα υπερβολικής διούρησης. Τα πιο συνήθη σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει αρρυθμία, που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση καρδιακών γλυκοσιδών ή συγκεκριμένων αντι-αρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### Θεραπεία

Το telmisartan δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αγωγή θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λήψη και από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμετού και/ή πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία από υπερδοσολογία. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα υγρών και ηλεκτρολυτών.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κωδικός ATC: C09D A07.

Το Telhycar είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, του telmisartan και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζιδής. Ο συνδυασμός αυτών των επιμέρους ουσιών έχει αθροιστικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά. Το Telhycar χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματική και ομαλή πτώση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος.

##### Μηχανισμός δράσης

Το telmisartan είναι αποτελεσματικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων υποτύπου 1 (AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II για από του στόματος λήψη. Το telmisartan 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. Το telmisartan δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Το telmisartan συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το telmisartan δεν έχει σχετική χημική συγγένεια με άλλους υποδοχείς, περιλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός αλλά ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από το telmisartan.

Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από το telmisartan. Το telmisartan δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος και δεν αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Το telmisartan δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης

την βραδυκινίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μεσολάβηση της βραδυκινίνης.

Η δόση 80 mg telmisartan χορηγούμενη σε υγιείς εθελοντές αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Αυτή η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι ανιχνεύσιμη μέχρι 48 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών στα νεφρικά σωληνάκια, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε περίπου ισοδύναμα ποσά. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του πλάσματος, την αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, αύξηση της έκκρισης αλδοστερόνης, με ταυτόχρονη αύξηση της δια των ούρων αποβολής καλίου και διττανθρακικών και μείωση του καλίου ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης η συγχορήγηση telmisartan τείνει να αντιστρέψει την απώλεια καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με τις υδροχλωροθειαζίδες, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται σε 2 ώρες και το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες, ενώ η διάρκεια δράσης είναι περίπου 6-12 ώρες.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του telmisartan, η αντιυπερτασική δραστηριότητα αρχίζει σταδιακά εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησης και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται συνεχώς για 24 ώρες μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως αποδείχθηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από μετρήσεις που έγιναν στο χρονικό σημείο μέγιστης επίδρασης και ακριβώς πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης (στις ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες ο λόγος βάσεως προς κορυφή ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg telmisartan).

Σε ασθενείς με υπέρταση το telmisartan ελαττώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα του telmisartan είναι συγκρίσιμη με τη γνωστή αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν το telmisartan με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

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

Σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης η συχνότητα ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε telmisartan σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς ΜΕΑ.

##### Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) συνέκρινε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης, της ραμιπρίλης και του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 25.620 ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτερους με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από απόδειξη βλάβης οργάνου-στόχου (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μακρο- ή μικρολευκωματινουρία), που αποτελεί ένα πληθυσμό με κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες θεραπείας: τελμισαρτάνης 80 mg (n = 8542), ραμιπρίλης 10 mg (n = 8576), ή του συνδυασμού τελμισαρτάνης 80 mg με ραμιπρίλη 10 mg (n = 8502), και παρακολούθηθηκαν σε μια μέση διάρκεια παρατήρησης 4,5 χρόνων.

Η τελμισαρτάνη έδειξε παρόμοια επίδραση με τη ραμιπρίλη στη μείωση του πρωταρχικού σύνθετου τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, μη - θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη -

θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της νοσηλείας για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η επίπτωση του κύριου τελικού σημείου ήταν παρόμοια στις ομάδες τελμισαρτάνης (16,7 %) και ραμιπρίλης (16,5 %). Η αναλογία κινδύνου για την τελμισαρτάνη έναντι της ραμιπρίλης ήταν 1,01 (97.5 % CI 0,93 - 1,10, p (μη κατωτερότητας) = 0,0019, με ένα όριο 1,13). Το ποσοστό θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 11,6 % και 11,8 % μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη και ραμιπρίλη, αντιστοίχως.

Η τελμισαρτάνη βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη- θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη - θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,99 (97,5 % CI 0,90 - 1,08 ), p (μη κατωτερότητας) = 0,0004], το κύριο τελικό σημείο στη μελέτη αναφοράς HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), η οποία είχε διερευνήσει την επίδραση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη TRANSCEND τυχαιοποίησε ασθενείς με δυσανεξία στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με τα άλλα κριτήρια ένταξης όμοια με την ONTARGET σε τελμισαρτάνη 80 mg (n = 2954) ή εικονικό φάρμακο (n = 2972), και τα δύο χορηγούμενα επιπλέον της τυπικής αγωγής. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4 χρόνια και 8 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά [15,7% στην τελμισαρτάνη και 17,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με αναλογία κινδύνου 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, p = 0,22)] στην επίπτωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη - θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη - θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).

Υπήρχαν ενδείξεις για όφελος της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, μη- θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη - θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,87 (95 % CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Δεν υπήρξαν στοιχεία για όφελος στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου 1,03, 95 % CI 0,85 - 1,24).

Βήχας και αγγειοοίδημα αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τελμισαρτάνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραμιπρίλη, ενώ υπόταση αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με τελμισαρτάνη.

Συνδυάζοντας την τελμισαρτάνη με τη ραμιπρίλη δεν προστέθηκε επιπλέον όφελος έναντι της μονοθεραπείας με ραμιπρίλη ή τελμισαρτάνη. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το συνδυασμό. Επιπλέον, υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης και συγκοπής στην ομάδα του συνδυασμού. Συνεπώς, η χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Στη μελέτη «Αγωγή Προφύλαξης για Αποτελεσματική Πρόληψη Δεύτερων Εγκεφαλικών Επεισοδίων» (PROFESS) σε ασθενείς 50 ετών και μεγαλύτερους, οι οποίοι πρόσφατα υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο, σημειώθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με το telmisartan σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 0,70% σε σύγκριση με 0,49% [Λόγος κινδύνου 1.43 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.00-2.06)]· η επίπτωση των θανατηφόρων περιστατικών σήψης ήταν αυξημένη για ασθενείς που λαμβάνουν telmisartan (0,33%) σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (0,16%) [Λόγος κινδύνου 2.07 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.14-3.76)]. Το παρατηρούμενο αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης σήψης σε σχέση με τη λήψη του telmisartan μπορεί να είναι είτε τυχαίο εύρημα ή σχετιζόμενο με ένα προς το παρόν άγνωστο μηχανισμό.

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 ΜΕΑ 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. Για πιο αναλυτικές πληροφορίες, δείτε παραπάνω, κάτω από την επικεφαλίδα «Καρδιαγγειακή

πρόληψη».

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.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Οι επιδράσεις του συνδυασμού σταθερών δόσεων telmisartan/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχέτιστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και telmisartan δεν φαίνεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική επιμέρους ουσιών σε υγιείς εθελοντές.

### Απορρόφηση

Telmisartan: Μετά από του στόματος χορήγηση οι μέγιστες συγκεντρώσεις του telmisartan επιτυγχάνονται μισή έως μιάμιση ώρα μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του telmisartan 40 mg και 160 mg ήταν 42 % και 58 %, αντίστοιχα. Η τροφή μειώνει ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα του telmisartan με μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως πλάσματος – χρόνου (AUC) περίπου 6 %, στην περίπτωση του δισκίου με 40 mg και περίπου 19 % μετά από δόση 160 mg. 3 ώρες μετά τη χορήγηση οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται



σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή. Η μικρή μείωση στην AUC δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Το telmisartan δεν αθροίζεται αξιοσημείωτα στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Υδροχλωροθειαζίδη: Μετά από του στόματος χορήγηση Telhycar οι μέγιστες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνονται περίπου 1,0 - 3,0 ώρες μετά τη χορήγηση. Με βάση την αθροιστική νεφρική απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 60 %.

#### Κατανομή

Το telmisartan δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος με υψηλό βαθμό (> 99,5%), κυρίως με την αλβουμίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής για το telmisartan είναι περίπου 500 λίτρα, υποδηλώνοντας επιπρόσθετη στους ιστούς.

Η υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται κατά 68 % στις πρωτεΐνες πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,83 – 1,14 l/kg.

#### Βιομετασχηματισμός

Το telmisartan μεταβολίζεται μέσω σύζευξης για να σχηματίσει ένα φαρμακολογικά ανενεργό ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας είναι ο μοναδικός μεταβολίτης που έχει αναγνωρισθεί στους ανθρώπους. Μετά από εφάπαξ δόση επισημασμένου με <sup>14</sup>C telmisartan, το γλυκουρονίδιο αντιπροσωπεύει περίπου 11 % της μετρώμενης ραδιενέργειας στο πλάσμα. Τα ισόένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν εμπλέκονται στο μεταβολισμό του telmisartan.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο.

#### Αποβολή

Τελμισαρτάνη: Μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με <sup>14</sup>C τελμισαρτάνης, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγηθείσας δόσης (> 97 %) αποβλήθηκε στα κόπρανα μέσω απέκκρισης δια της χολής. Μόνο ελάχιστα ποσά ανιχνεύθηκαν στα ούρα. Η ολική κάθαρση πλάσματος της τελμισαρτάνης μετά από του στόματος χορήγηση είναι > 1500 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν > 20 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου ως αμετάβλητη ουσία στα ούρα. Περίπου 60 % της από του στόματος δόσης αποβάλλεται εντός 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250 – 300 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10 – 15 ώρες.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Telmisartan: Η φαρμακοκινητική του από του στόματος χορηγούμενου telmisartan είναι μη γραμμική για δόσεις 20 - 160 mg με μεγαλύτερες από αναλογικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος (C<sub>max</sub> και AUC) με αυξανόμενες δόσεις.

Η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική του telmisartan δεν διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεότερων από 65 ετών.

##### Φύλο

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του telmisartan είναι γενικά 2 – 3 φορές υψηλότερες στις γυναίκες από του άνδρες. Εν τούτοις, στις κλινικές μελέτες δεν βρέθηκε σημαντικά αυξημένη ανταπόκριση στην αρτηριακή πίεση ή στη συχνότητα ορθοστατικής υπότασης στις γυναίκες. Δεν ήταν απαραίτητη τροποποίηση της δοσολογίας. Υπήρχε μία τάση για υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος υδροχλωροθειαζίδης στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Αυτό δε θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία.

##### Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική απέκκριση δεν συνεισφέρει στην κάθαρση του telmisartan. Με βάση μία μετρίου βαθμού εμπειρία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min,

μέση τιμή περίπου 50 ml/min) δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το telmisartan δεν απομακρύνεται από το αίμα με αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ο ρυθμός αποβολής της υδροχλωροθειαζιδής είναι ελαττωμένος. Σε μια τυπική μελέτη σε ασθενείς με μέση κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της υδροχλωροθειαζιδής ήταν αυξημένος. Σε λειτουργικά ανεφρικούς ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 34 ώρες.

#### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική βλάβη έδειξαν αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έως σχεδόν 100 %. Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

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

Σε προκλινικές μελέτες ασφαλείας, που διεξήχθησαν με συγχρόνηση telmisartan και υδροχλωροθειαζιδής σε νορμοτασικούς αρουραίους και σκύλους, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους δεν προκάλεσαν επιπρόσθετα ευρήματα που να μην έχουν ήδη παρατηρηθεί με τη χορήγηση κάθε ουσίας χωριστά. Τα τοξικολογικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν φαίνεται να μην έχουν σημασία στη θεραπευτική χρήση σε ανθρώπους.

Τοξικολογικά ευρήματα επίσης καλώς αναγνωρισμένα από προκλινικές μελέτες με αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιτενσίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιτενσίνης II ήταν: μείωση στις παραμέτρους της ερυθράς σειράς των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου και της κρεατινίνης), αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων και βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου. Οι βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου μπορούσαν να προβλεφθούν/ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση από του στόματος αλατούχων συμπληρωμάτων και την ομαδική συγκατοίκηση των πειραματοζώων. Στους σκύλους παρατηρήθηκε διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Αυτά τα ευρήματα θεωρείται ότι οφείλονται σε φαρμακολογική δραστηριότητα του telmisartan.

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία τερατογόνου δράσης, αλλά σε τοξικά επίπεδα telmisartan παρατηρήθηκε επίδραση στη μετεμβρυϊκή ανάπτυξη των απογόνων, όπως χαμηλότερο σωματικό βάρος και καθυστέρηση στο άνοιγμα των ματιών.

Το telmisartan δεν παρουσίασε καμία ένδειξη για δημιουργία μεταλλάξεως και σχετική μιτωτική δραστηριότητα σε *In vitro* μελέτες, καθώς και καμία ένδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια. Μελέτες με υδροχλωροθειαζιδή έχουν δείξει αμφίβολα αποτελέσματα για γονοτοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε μερικά πειραματικά μοντέλα. Εν τούτοις, η εκτεταμένη εμπειρία χρήσης της υδροχλωροθειαζιδής στους ανθρώπους δεν έχει δείξει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης και αύξησης των νεοπλασμάτων.

Για την εμβρυοτοξικότητα του συνδυασμού telmisartan/υδροχλωροθειαζιδής βλ. παράγραφο 4.6.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose Monohydrate (Granulac 200)

Magnesium Stearate

Meglumine

Povidone 25

Sodium Hydroxide

Mannitol (Pearlitol SD 200)

Sodium Stearyl Fumarate

Pigment Blend PB-24880 Pink

*Σύνθεση του Pigment Blend 24880 Ροζ*

Lactose Monohydrate

Iron Oxide Red (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

Κυψέλες oPA-Al-PVC/Al

Κυψέλες με 28 ή 30 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

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

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main, Γερμανία  
Tel : +49 69 66554 162  
e-mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Telhycar 80 mg /12,5 mg δισκία: 20399

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18.02.2020

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

10, 2020