

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teldipin 40 mg/5 mg tabletit
Teldipin 40 mg/10 mg tabletit
Teldipin 80 mg/5 mg tabletit
Teldipin 80 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Teldipin 40 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Teldipin 40 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Teldipin 80 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Teldipin 80 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Teldipin 40 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 57 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 146,54 mg sorbitolia.

Teldipin 40 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 57 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 146,54 mg sorbitolia.

Teldipin 80 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 293,08 mg sorbitolia.

Teldipin 80 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 293,08 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

40 mg/5 mg: Soikea, hieman kaksoiskupera, kaksikerrostabletti. Tabletin toinen puoli on ruskeankeltainen, marmoroitu. Tabletin vastakkainen puoli on valkoinen tai lähes valkoinen ja siihen on kaiverrettu merkintä K3. Tabletin mitat: 16 mm x 8,5 mm.

40 mg/10 mg: Soikea, hieman kaksoiskupera, kaksikerrostabletti. Tabletin toinen puoli on ruskeankeltainen, marmoroitu. Tabletin vastakkainen puoli on valkoinen tai lähes valkoinen ja siihen on kaiverrettu merkintä K2. Tabletin mitat: 16 mm x 8,5 mm.

80 mg/5 mg: Soikea, hieman kaksoiskupera, kaksikerrostabletti. Tabletin toinen puoli on

ruskeankeltainen, marmoroitu. Tabletin vastakkainen puoli on valkoinen tai lähes valkoinen. Tabletin mitat: 18 mm x 9 mm.
80 mg/10 mg: Soikea, hieman kaksoiskupera, kaksikerrostabletti. Tabletin toinen puoli on ruskeankeltainen, marmoroitu. Tabletin vastakkainen puoli on valkoinen tai lähes valkoinen ja siihen on kaiverrettu merkintä K1 Tabletin mitat: 18 mm x 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Teldipin on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla telmisartaanilla ja amlodipiinilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelua Teldipin-annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Ennen siirtymistä Teldipin-hoitoon potilaan tilan on oltava hallinnassa samaan aikaan otetuilla yksittäisillä valmisteilla ja niiden vakailla annoksilla. Teldipin-annoksen pitää perustua siirtymishetkellä käytössä olevien erillisten valmisteiden annoksiin.

Amlodipiinin suurin suositeltu vuorokausiannos on 10 mg ja telmisartaanin suurin suositeltu vuorokausiannos on 80 mg.

Erityiset potilasryhmät

Ääkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ääkkäitä potilaita hoidettaessa, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, koska amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Teldipin-tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Teldipin-tabletteja on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska suositusannoksia heille ei ole varmistettu. Telmisartaaniannos ei näillä potilailla saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Teldipin voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Teldipin suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea-asteinen hypotensio
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen
- Teldipin-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Teldipin-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääosin sappinesteen mukana. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman odotetaan olevan heikentynyt.

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty.

Teldipin-valmistetta on siksi annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirre

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan telmisartaani/amlodipiini-tableteilla, seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti.

Telmisartaani/amlodipiini-tablettien antamisesta munuaissiirteen äskettäin saaneille potilaille ei ole

kokemusta.

Amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaani/amlodipiinihoidon aloittamista. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen telmisartaani/amlodipiinihoidon aloittamista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonous ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläppän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille

potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa.

Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta).
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaiskemia, rhabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Etniset eroavaisuudet

Angiotensiinikonvertaasin estäjien tavoin telmisartaanin ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien antihypertensiivinen vaikutus on heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä. Tämä liittyy mahdollisesti siihen, että mustaihoisen väestön reniiniarvot ovat keskimäärin matalammat muuhun väestöön verrattuna

Muut

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäillä on noudatettava varovaisuutta annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, kokonaislaktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sorbitoli

Tämä lääke sisältää sorbitolia. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen

annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

80 mg/5 mg tabletit ja 80 mg/10 mg tabletit sisältävät 293,08 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 58,6 kg. Potilaiden, jotka painavat alle 58,6 kg ja joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Kuten myös muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, telmisartaani saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa (ks. kohta 4.4). Riski saattaa suurentua käytettäessä telmisartaania yhdessä muiden hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi).

Hyperkalemian esiintyminen riippuu siihen liittyvistä riskitekijöistä. Riski kohoaa yllä mainituissa hoitoyhdistelmissä. Riski on erityisen korkea käytettäessä yhdessä kaliumia säästävien diureettien kanssa ja yhdistettynä kaliumia sisältäviin suolan korvikkeisiin. Esim. ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa käytettynä riski on pienempi, jos käyttöön liittyviä varotoimia noudatetaan tarkasti.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄ - ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)

Aiempi hoito suurilla diureetti annoksilla kuten furosemidilla (loop-diureetti) ja hydroklooritiatsidilla (tiatsididiureetti) saattaa johtaa volyymin vajeeseen ja hypotension riskiin telmisartaanihoitoa aloitettaessa.

Ottava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini. Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla

voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit

Tunnnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Greippi ja greippimehu

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Takrolimuusi

Riski veren takrolimuusipitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Klaritromysiini

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Potilailla, jotka saavat klaritromysiiniä ja amlodipiiniä samanaikaisesti, on suurentunut hypotension riski. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiiniä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

Siklosporiini

Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini

Toistuvien 10 mg:n amlodipiiniannosten samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa suurensi simvastatiinialtistusta 77 % pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Simvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, jos potilas käyttää amlodipiiniä.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Teldipin-valmisteiden käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Teldipin-valmisteiden käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja telmisartaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Teldipin-valmisteiden käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Teldipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa.

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Hedelmällisyys

Telmisartaani

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Teldipin-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainetta alentavan hoidon, kuten Teldipin-lääkityksen, yhteydessä saattaa joskus esiintyä huimausta tai uneliaisuutta, mikä tulee ottaa huomioon ajoneuvoa ajettaessa ja käytettäessä koneita. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Telmisartaani

Vakaviin haittavaikutuksiin sisältyi anafylaktinen reaktio ja angioedeema, joita saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa verenpainepotilailla telmisartaanista raportoitujen haittavaikutuksien kokonaisesiintymistiheys ei yleensä eronnut lumelääkkeestä (41,4 % vs. 43,9 %). Haittavaikutuksien ilmaantuminen ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaiden sukupuoleen, ikään tai rotuun. Telmisartaanin turvallisuusprofiili sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi hoidetuilla potilailla oli samanlainen kuin verenpainepotilailla.

Alla luetellut haittavaikutukset on kerätty kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailla sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista. Luettelossa on huomioitu myös vakavat haittavaikutukset ja haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon keskeytykseen kolmessa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 21 642 potilasta, joille annettiin telmisartaania jopa 6 vuoden ajan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi.

Amlodipiini

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia hoidon aikana ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytykys, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Amlodipiini	Telmisartaani
Infektiot	Virtsatieinfektio, myös virtsarakkotulehdus, ylempien hengitysteiden tulehdus, myös nielutulehdus ja	-	melko harvinainen

	sivuontelotulehdus		
	Sepsis, myös kuolemaan johtava ¹	-	harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia	-	melko harvinainen
	Eosinofilia	-	harvinainen
	Trombosytopenia	hyvin harvinainen	harvinainen
	Leukosytopenia	hyvin harvinainen	-
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	-	harvinainen
	Allergiset reaktiot	hyvin harvinainen	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia	-	melko harvinainen
	Hypoglykemia (diabeetikot)		harvinainen
	Hyperglykemia	hyvin harvinainen	-
Psyykkiset häiriöt	Masennus, unettomuus	melko harvinainen	melko harvinainen
	Mielialan vaihtelut (myös ahdistuneisuus)	melko harvinainen	
	Ahdistuneisuus	-	harvinainen
	Sekavuus	harvinainen	-
Hermosto	Uneliaisuus	yleinen	harvinainen
	Heitehuimaus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)	yleinen	-
	Vapina, makuhäiriöt, hypestesia, parestesiat	melko harvinainen	-
	Pyörtyminen	melko harvinainen	melko harvinainen
	Hypertonia, perifeerinen neuropatia	hyvin harvinainen	-
	Ekstrapyramidaalioireyhtymä	tuntematon	-
Silmät	Näköhäiriöt (myös kahtena näkeminen)	yleinen	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	melko harvinainen	-
	Kiertohuimaus	-	melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	yleinen	-
	Bradykardia	melko harvinainen	melko harvinainen
	Takykardia	-	harvinainen
	Sydämen rytmihäiriöt (myös kammiotakykardia, eteisvärinä)	melko harvinainen	-

	Sydäninfarkti	hyvin harvinainen	-
Verisuonisto	Kasvojen punoitus	yleinen	
	Hypotensio	melko harvinainen	melko harvinainen ²
	Ortostaattinen hypotensio	-	melko harvinainen
	Vaskuliitti	hyvin harvinainen	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	yleinen	melko harvinainen
	Nuha	melko harvinainen	-
	Yskä	melko harvinainen	melko harvinainen
	Interstitiaalinen keuhkosairaus		hyvin harvinainen ⁴
Ruoansulatuselimistö	Suolentoiminnan muutokset (myös ripuli ja ummetus), pahoinvointi	yleinen	-
	Vatsakipu, dyspepsia	yleinen	melko harvinainen
	Ripuli, ilmavaivat	-	melko harvinainen
	Oksentelu	melko harvinainen	melko harvinainen
	Suun kuivuminen	melko harvinainen	harvinainen
	Epämiellyttävä tunne mahassa, makuhäiriö	-	harvinainen
	Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia	hyvin harvinainen	-
Maksa ja sappi	Hepatiitti	hyvin harvinainen	
	Maksan toiminnan poikkeavuudet/maksasairaus	-	harvinainen ³
	Ikterus	hyvin harvinainen	-
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	hyvin harvinainen*	
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria	melko harvinainen	harvinainen
	Hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, eksanteema	melko harvinainen	-
	Kutina, ihottuma	melko harvinainen	melko harvinainen
	Hyperhidroosi	melko harvinainen	melko harvinainen
	Erythema multiforme, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoherkkyys	hyvin harvinainen	-
	Ekseema, eryteema, urtikaria, lääkeainehottuma, toksiset iho-oireet	-	harvinainen
	Angioedeema	hyvin harvinainen	harvinainen

	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	tuntematon	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nilkkojen turvotus, lihaskouristukset	yleinen	-
	Lihassärky	melko harvinainen	melko harvinainen
	Selkäkipu	melko harvinainen	melko harvinainen
	Nivelsärky	melko harvinainen	harvinainen
	Lihasspasmit	-	melko harvinainen
	Raajakipu, jännekipu (jännetulehdusta muistuttavat oireet)	-	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta, myös akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	melko harvinainen
	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaisuus	melko harvinainen	-
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi, gynekomastia	melko harvinainen	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus	hyvin yleinen	-
	Uupumus	yleinen	-
	Voimattomuus	yleinen	melko harvinainen
	Rintakipu	melko harvinainen	melko harvinainen
	Huonovointisuus, kipu	melko harvinainen	-
	Influenssan kaltainen sairaus	-	harvinainen
Tutkimukset	Painon nousu, painon lasku	melko harvinainen	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	-	melko harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, veren virtsahappopitoisuuden, maksaentsyymiarvojen ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu	-	harvinainen

1, 2, 3, 4: lisäkuvaukset, ks. alakohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus"

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sepsis

PRoFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

Hypotensio

Tätä haittavaikutusta raportoitiin yleisesti potilailla, joilla verenpaine oli kontrollissa ja joita hoidettiin standardihoidon lisäksi telmisartaanilla sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi.

Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa / maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän tietoja.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Koska amlodipiini sitoutuu hyvin suuressa määrin proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä. Myöskään telmisartaani ei poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB04.

Telmisartaani

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaan saaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Kliininen teho ja turvallisuus

Essentiaalisen hypertension hoito

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoorisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluviin valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET-tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8 542), ramipriili 10 mg (n=8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (non-inferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa kuten sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)], jotka olivat ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE-I-intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2 954) tai lumelääkettä (n=2 972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määritellyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuden ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PRoFESS-tutkimuksessa "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % luottamusväli 1,00–2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %)

[RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14–3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiiniin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi pysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmissa (Prinzmetal-angina, variantti angina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkittävästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kerran vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskituksen sietoaikaa ja siirtää rintakivun alkamista ja aikaa 1 mm:n ST-välin laskun ilmaantumiseen. Amlodipiini harventaa

myös rintakipukohtauksia ja vähentää nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien ehkäisyssä arvioitiin CAMELOT-tutkimuksessa (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Tutkimus oli itsenäinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 1 997 potilasta. Tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi 663 potilasta sai amlodipiinia 5–10 mg/vrk, 673 potilasta sai enalapriilia 10–20 mg/vrk ja 655 potilasta sai lumelääkettä 2 vuoden ajan. Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tehoa kuvaavista tuloksista. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän angina pectoriksesta aiheutuneita sairaalahoitajaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten esiintyvyys					
Tulokset	<u>Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)</u>			<u>Amlodipiini vs. lumelääke</u>	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riski-suhde (95 % CI)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Haitalliset sydän- ja verisuonitapahtumat	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osatekijät</u>					
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Angina pectoriksesta johtuneet sairaalahoitajakset	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Ei-fataalit sydäninfarktit	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Aivohalvaus tai TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Sydän- ja verisuonikuolemat	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46

johtuneet sairaalahoitojaksot					
Elvytetty sydämenpysähdys	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Uusi perifeerinen verisuonisairaus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Lyhenteet: CI = luottamusväli, TIA = ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille

NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasiukseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasiuksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seuranta-tutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitaalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempiä lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %), tyyppi 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiinin perustuvan ja klooritalidonin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 % luottamusväli [0,90–1,07], p=0,65). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] p < 0,001)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] p=0,20).

5.2 Farmakokinetiikka

Telmisartaani

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. C_{max} ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden (C_{max}) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumulointumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Erityiset potilasryhmät

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla C_{max} -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

eliminaation puoliintumisaika ei muutu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu.

Amlodipiini

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin:

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Biotransformaatio/eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–50 tuntia, mikä on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Amlodipiini metaboloituu laajasti maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Alkuperäisestä amlodipiinista 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Erityiset potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

Iäkkäät

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisaajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyppi- ja kreatiinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla suurilla annoksilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen vaikeutumista ja sikiön ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä. Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m^2] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Povidoni K30
Meglumiini
Laktoosimonohydraatti
Sorbitoli
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Natriumstearyylifumaraatti
Mannitoli
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

40 mg/5 mg ja 40 mg/10 mg

Läpipainopakkaus (OPA/AI/PVC/AI): 30 ja 100 tablettia kotelossa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus (OPA/AI/PVC/AI): 30 x 1 ja 100 x 1 kotelossa.

80 mg/5 mg ja 80 mg/10 mg

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al): 28, 30 ja 100 tablettia kotelossa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al): 28 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

MTnr: 34876 (40 mg/5 mg)

MTnr: 34877 (40 mg/10 mg)

MTnr: 34878 (80 mg/5 mg)

MTnr: 34879 (80 mg/10 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.2.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2019