

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**OLMETEC PLUS® 20 mg/12,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο**  
**OLMETEC PLUS® 20 mg/25 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο**

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο OLMETEC PLUS® 20/12,5 mg περιέχει 20mg olmesartan medoxomil και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Κάθε δισκίο OLMETEC PLUS® 20/25 mg περιέχει 20mg olmesartan medoxomil και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Για έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

OLMETEC PLUS® 20 mg /12,5 mg δισκίο: χρώματος ερυθροκίτρινου, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με ανάγλυφα στοιχεία C22 στη μία πλευρά.

OLMETEC PLUS® 20 mg /25 mg δισκίο: χρώματος ροζ, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με ανάγλυφα στοιχεία C24 στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ο σταθερός αυτός συνδυασμός του OLMETEC PLUS® ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο olmesartan medoxomil.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Ενήλικες

Το OLMETEC PLUS® δεν συνιστάται ως αρχική θεραπεία, αλλά σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο 20 mg olmesartan medoxomil. Το OLMETEC PLUS® χορηγείται μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς φαγητό.

Όταν θεωρείται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με 20mg olmesartan medoxomil στο σταθερό συνδυασμό λαμβάνοντας υπόψη ότι το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της olmesartan medoxomil είναι το μέγιστο μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). Προτείνεται τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών :

20mg olmesartan medoxomil /12,5mg υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από την βέλτιστη μονοθεραπεία με 20mg olmesartan medoxomil.

20mg olmesartan medoxomil / 25mg υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20mg olmesartan medoxomil /12,5mg υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης ημερήσιας δόσης του συνδυασμού 20mg olmesartan medoxomil και 25mg υδροχλωροθειαζίδη.

### **Ηλικιωμένοι**

Στους ηλικιωμένους ασθενείς προτείνεται η ίδια δοσολογία όπως και στους ενήλικες.

### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Όταν το OLMETEC PLUS® χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60ml/min), προτείνεται περιοδική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε 4.4). Το OLMETEC PLUS® αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min) (βλέπε 4.3).

### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Η χρήση του OLMETEC PLUS® σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται, καθόσον επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το olmesartan medoxomil σε αυτή την κατηγορία των ασθενών (βλέπε 4.4, 5.2).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης του OLMETEC PLUS® δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά, η χορήγηση σε παιδιά έως την ηλικία των 18 ετών δεν συνιστάται.

## **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε 6.1) ή σε κάποιο σουλφοναμιδικό παράγωγο (καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης)

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min).

Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπερασβαστιαιμία, υπονατρίαμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολόσταση και παθήσεις απόφραξης των χοληφόρων οδών.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.6).

Γαλουχία (βλέπε 4.6).

## **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Μείωση του ενδαγγειακού όγκου:**

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο ή/και νάτριο, λόγω έντονης διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση.

Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του OLMETEC PLUS®.

**Άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:**

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

**Νεφραγγειακή υπέρταση:**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

**Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:**

Δεν συνιστάται η χορήγηση του OLMETEC PLUS® σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min) (βλέπε 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30ml/min, <60mL/min).

Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς το OLMETEC PLUS® πρέπει να χορηγείται με προσοχή και συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού, των επιπέδων της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος.

Αζωθαιμία σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Εάν εκδηλωθεί προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, είναι αναγκαία η προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη ότι πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με διουρητικά. Δεν υπάρχει εμπειρία από την χορήγηση του OLMETEC PLUS® σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

**Ηπατική δυσλειτουργία:**

Έως τώρα υπάρχει περιορισμένη εμπειρία της olmesartan medoxomil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και καθόλου εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Επιπλέον, μικρές μεταβολές στην ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες μπορεί να επιταχύνει ηπατικό κόμμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο.

Γι' αυτό η χρήση του OLMETEC PLUS® σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται (βλέπε 4.2). Η χορήγηση του OLMETEC PLUS® σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και απόφραξη των χοληφόρων οδών αντενδείκνυται (βλέπε 4.3, 5.2.).

**Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:**

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

### **Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:**

Γενικά, ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως σ' αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται η χρήση του OLMETEC PLUS®.

### **Μεταβολικά και ενδοκρινικά αποτελέσματα:**

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στην γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλέπε 4.5).

Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Μπορεί να εμφανιστεί υπερουριχαιμία ή να επιταχυνθεί η εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

### **Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:**

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, περιοδική εξέταση των ηλεκτρολυτών του ορού, πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές ύδατος ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων της υποκαλιαιμίας, υπονατριάμιας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης).

Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής ύδατος ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηροστομία, δίψα, αδυναμία, λήθαργος, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκοί πόνοι ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, oligουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετος (βλέπε 4.8).

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς με έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών από του στόματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιθέτως, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) μέσω του συστατικού του OLMETEC PLUS® olmesartan medoxomil, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς σε κίνδυνο.

Με προσοχή πρέπει να γίνεται η ταυτόχρονη χορήγηση OLMETEC PLUS® με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων περιέχοντα κάλιο και άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη) (βλέπε 4.5).

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η olmesartan medoxomil θα μπορούσε να μειώσει ή να προλάβει την υπονατριάμια προερχόμενη από διουρητικά. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό επί απουσίας γνωστής διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν τη διενέργεια ελέγχου της λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

Έχει δειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία.

Σε ζεστό καιρό υπονατριαιμία εξ αραιώσεως μπορεί να συμβεί σε οιδηματώδεις ασθενείς.

**Λίθιο :**

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II και θειαζιδίων, δεν συνιστάται η συγχορήγηση OLMETEC PLUS® και λιθίου (βλέπε 4.5).

**Φυλετικές διαφορές:**

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης της olmesartan medoxomil είναι κάπως μικρότερο στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι στους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της κατάστασης χαμηλής ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

**Anti-doping τέστ:**

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιλαμβάνει αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε ένα anti-doping τέστ.

**Άλλα:**

Στην γενικευμένη αρτηριοσκληρώση, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος ότι η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργιών ή βρογχικού άσθματος, αλλά περισσότερο πιθανές είναι σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδη λύκου έχει αναφερθεί με την χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

**Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται και με τα δύο : olmesartan medoxomil και υδροχλωροθειαζίδη:**

**Ταυτόχρονη χρήση που δεν συνιστάται:**

**Λίθιο:**

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπάνια με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και συνεπώς ο κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου μπορεί να αυξηθεί. Έτσι, η χρήση του OLMETEC PLUS® σε συνδυασμό με λίθιο δεν συνιστάται (βλέπε 4.4.). Εάν η χρήση του συνδυασμού θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

**Ταυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί προσοχή**

**Βακλοφαίνη:**

Μπορεί να επιταθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):**

Τα ΜΣΑΦ (πχ ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3gr / ημέρα), COX-2 αναστολείς και μη – εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II. Σε μερικούς ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ηλικιωμένους με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένου πιθανού κινδύνου οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ο οποίος είναι συνήθως αναστρέψιμος. Έτσι ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά σε ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και γι' αυτό συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά.

**Ταυτόχρονη χορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη****Αμφοσίνη :**

Μπορεί να επιταθεί η αντιυπερτασική δράση.

**Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:**

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του OLMETEC PLUS® μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα αντιυπερτασικά προϊόντα.

**Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:**

Μπορεί να επιταθεί η ορθοστατική υπόταση

**Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την olmesartan medoxomil:****Ταυτόχρονη χρήση που δεν συνιστάται****Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:**

Βασίζόμενοι στην εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (πχ ηπαρίνη, αναστολείς A-MEA) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό (βλέπε παρ. 4.4). Εάν ένα φάρμακο που επηρεάζει τα επίπεδα του καλίου πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε συνδυασμό με το OLMETEC PLUS®, προτείνεται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

**Συμπληρωματικές πληροφορίες**

Μετά τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου-μαγνησίου), παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της olmesartan.

Η olmesartan medoxomil δεν είχε σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Ταυτόχρονη χορήγηση της olmesartan medoxomil με πραβαστατίνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική οποιουδήποτε από τα δύο φάρμακα σε υγιή άτομα.

Η Olmesartan δεν έχει κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση in vitro στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 των αρουραίων. Δεν αναμένονται κλινικά αξιόλογες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της olmesartan και φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

**Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη:**

#### **Ταυτόχρονη χορήγηση που δεν συνιστάται**

**Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:**

Η απώλεια καλίου που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παρ. 4.4) μπορεί να επιταχίσει από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G ή παράγωγα του σαλικυλικού οξέος). Ως εκ τούτου τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.

#### **Ταυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί προσοχή**

##### *Άλατα του ασβεστίου*

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λόγω της μειωμένης απέκκρισης. Αν τα συμπληρώματα του ασβεστίου πρέπει να συνταγογραφούνται, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και ανάλογα να ρυθμίζεται η δόση.

##### *Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης*

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

##### *Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας:*

Η υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία που προκαλούν οι θειαζίδες μπορεί να ευνοήσουν την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών από δακτυλιδισμό.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:*

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και του ΗΚΓ όταν το OLMETEC PLUS® συγχρηγείται με φάρμακα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (πχ γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα κατωτέρω φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία)- (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), καθώς η υποκαλιαιμία είναι ένας παράγοντας που προδιαθέτει σε torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (πχ κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά Τάξης III (πχ αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωτικά (πχ θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβοπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, sultopride, amisulpride, tiapride, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (πχ bepridil, σισαπριδία, diphemanil, ερυθρομυκίνη IV, halofantrin, μίζολαστίνη, πενταμιδίνη, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV).

##### *Μη-εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά (πχ τουβοκουραρίνη)*

Η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες (πχ ατροπίνη, βιπεριδίνη) :*

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των διουρητικών θειαζιδικού τύπου από τη μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού στομαχικής κένωσης.

*Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη):*

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου (βλέπε 4.4).

*Μετοφομίνη:*

Η μετοφομίνη πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που μπορεί να προκληθεί από πιθανή νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

*B-αποκλειστές και διαζοξίνη:*

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν το υπεργλυκαιμικό αποτέλεσμα των β-αποκλειστών και της διαζοξίνης.

*Συμπαθομιμητικές αμίνες (πχ νοραδρεναλίνη):*

Η δράση των συμπαθομιμητικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεκίδα, σουλφιπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):*

Η δοσολογία των ουρικοζουρικών φαρμάκων μπορεί να είναι απαραίτητο να αναπροσαρμοσθεί καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Η αύξηση της δοσολογίας της προβενεκίδης ή της σουλφιπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Συγχωρήγηση θειαζίδης μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αμανταδίνη:*

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που επιφέρει η αμανταδίνη.

*Κυτοτοξικοί παράγοντες (πχ κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη):*

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση των κυτοτοξικών φαρμάκων και να επιτείνουν τα μυελοκατασταλτικά τους αποτελέσματα.

*Σαλικυλικά:*

Σε περίπτωση υψηλών δόσεων σαλικυλικών, η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει την τοξική δράση των σαλικυλικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

*Methyldopa:*

Από την συγχωρήγηση υδροχλωροθειαζίδης και methyldopa υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για αιμολυτική αναιμία.

*Κυκλοσπορίνες:*

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και των επιπλοκών ουρικής αρθρίτιδας.

*Τετρακυκλίνες:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδών αυξάνει τον κίνδυνο αύξησης της ουρίας από τις τετρακυκλίνες που επιφέρουν αύξηση στην ουρία. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανόν δεν ισχύει για την doxycycline.



#### 4.6. Κύηση και γαλουχία

##### **Κύηση (βλέπε 4.3.)**

Ως προφύλαξη, το OLMETEC PLUS® δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη εγκυμοσύνη θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Εάν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη τότε το OLMETEC PLUS® πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατόν. Η χρήση του OLMETEC PLUS® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παρ. 4.3).

Δεν υπάρχει εμπειρία στη χρήση OLMETEC PLUS® σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με τον συνδυασμό olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδη δεν έχουν δείξει δράση τερατογένεσης. Εντούτοις, έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα (βλέπε 5.3.).

Κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ουσίες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης μπορεί να προκαλέσουν βλάβη (υπόταση, μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουρία και/ή ανουρία, ολιγουδράμνιο, κρανιακή υποπλασία, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης) και θάνατο του εμβρύου ή του νεογνού. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις πνευμονικής υποπλασίας, ανωμαλίες προσώπου και συσπάσεις των άκρων. Πειραματικές μελέτες σε ζώα με την olmesartan medoxomil έχουν δείξει ακόμη ότι η νεφρική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί κατά την τελευταία εμβρυϊκή ή τη νεογνική φάση. Είναι πιθανόν, ο μηχανισμός να είναι αποτέλεσμα φαρμακολογικής δράσης στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει τον όγκο του πλάσματος και την αιματική ροή στον πλακούντα. Οι θειαζίδες διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και βρίσκονται στο αίμα του ομφαλίου λώρου. Μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές των ηλεκτρολυτών του εμβρύου και πιθανόν άλλες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στους ενήλικες.

Περιπτώσεις θρομβοκυττοπενίας στα νεογνά και εμβρυϊκού ή νεογνικού ίκτερου έχουν αναφερθεί μετά την θεραπεία της μητέρας με θειαζίδες. Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση στο OLMETEC PLUS® από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, πρέπει να ελεγχθεί η κρανιακή και η εμβρυϊκή νεφρική λειτουργία με υπερηχογράφημα.

##### **Γαλουχία (βλέπε 4.3.)**

Η olmesartan απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό εάν η olmesartan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες περνούν στο ανθρώπινο γάλα και μπορεί να αναστείλλουν την γαλουχία. Κατά συνέπεια, κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, η χρήση του OLMETEC PLUS® αντενδείκνυται (βλέπε παρ. 4.3).

Λαμβάνοντας υπόψη την σπουδαιότητα του φαρμάκου στην μητέρα, πρέπει να αποφασισθεί εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ζάλη ή κόπωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Σταθερός συνδυασμός:**

Σε κλινικές μελέτες που συμμετείχαν 1155 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης 20/12,5mg ή 20/25mg και 466 ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο για χρονικές περιόδους έως 21 μήνες, η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοιο μεταξύ των olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης 20/12,5mg – 20/25mg (2%) και του εικονικού φαρμάκου (3%). Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης συγκριτικά με αυτή του εικονικού φαρμάκου φάνηκε ότι δεν σχετίζεται με την ηλικία (<65 ετών έναντι ≥65 ετών), το φύλο ή τη φυλή αν και η συχνότητα ιλίγγων ήταν κάπως αυξημένη σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης 20/12,5mg – 20/25mg και η μοναδική της οποίας η συχνότητα υπερβαίνει τουλάχιστον κατά μία ποσοστιαία μονάδα (1%) την αντίστοιχη του εικονικού φαρμάκου ήταν η ζάλη (2,6% του συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης 20/12,5mg – 20/25mg και 1,3% του εικονικού φαρμάκου).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως έχουν κλινική σημασία ταξινομούνται κατωτέρω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος.

Η συχνότητα ορίζεται ως ακολούθως: συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ασυνήθεις ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:*

Ασυνήθεις: υπερουριχαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

Συνήθεις : Ζάλη

Ασυνήθεις: Συγκοπή

*Καρδιακές διαταραχές :*

Ασυνήθεις: Αίσθημα παλμών

*Αγγειακές διαταραχές :*

Ασυνήθεις: Υπόταση, ορθοστατική υπόταση

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :*

Ασυνήθεις: Εξάνθημα, έκζεμα.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:*

Συνήθεις : Κόπωση

Ασυνήθεις : Αδυναμία

*Παρακλινικές εξετάσεις :*

Ασυνήθεις : μειωμένο κάλιο αίματος, αυξημένο κάλιο αίματος, αυξημένο ασβέστιο αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένα λιπίδια αίματος.

Εργαστηριακά ευρήματα:

Σε κλινικές μελέτες κλινικά σημαντικές αλλαγές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους σπάνια συσχετιζόντουσαν με τις olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδη.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδη παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των μέσων τιμών του ουρικού οξέος, της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος, και μικρές μειώσεις των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

**Επιπλέον πληροφορίες για κάθε συστατικό χωριστά :**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως για κάθε συστατικό χωριστά μπορεί να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες και του OLMETEC PLUS<sup>®</sup>, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες του προϊόντος αυτού.

### **Olmesartan medoxomil:**

#### ***Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος :***

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ταξινομούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισέως τους, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ασυνήθεις ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) περιλαμβανομένων και μεμονομένων αναφορών.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξανθηματική νόσος, εξάνθημα, Αλλεργικές καταστάσεις όπως : αγγειονευρωτικό οίδημα, αλλεργική δερματίτιδα , οίδημα προσώπου και κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή κράμπα, Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια (Βλέπε επίσης Παρακλινικές εξετάσεις)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ασθενικές καταστάσεις όπως εξασθένιση, κόπωση, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη φυσιολογικές νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις όπως αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας του αίματος. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

#### ***Κλινικές μελέτες***

Σε διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, η συνολική συχνότητα των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της olmesartan medoxomil και του εικονικού φαρμάκου.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, η μόνη αναμφίβολα σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη (συχνότητα εμφάνισης 2,5% με olmesartan και 0,9% με εικονικό φάρμακο).

Σε μακροχρόνια (2 χρόνια) θεραπεία, η συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της olmesartan medoxomil 10-20mg μία φορά τη ημέρα, ήταν 3,7%.

Από όλες τις κλινικές μελέτες με olmesartan medoxomil (συμπεριλαμβανομένων των μελετών με ομάδα ενεργού θεραπείας καθώς και εικονικού φαρμάκου), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί, ανεξάρτητα από την αιτιολογία ή την συχνότητα εμφάνισης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ταξινομούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφανίσεώς τους, χρησιμοποιώντας τη συνθήκη που περιγράφηκε παραπάνω:

*Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος :*

Συήθειες : Ζάλη

Ασυνήθειες : Ίλιγγος

*Καρδιαγγειακές διαταραχές :*

Σπάνιες : Υπόταση

Ασυνήθειες : Στηθάγχη

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:*

Συήθειες: Βρογχίτιδα, βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*

Συήθειες: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, γαστρεντερίτιδα, ναυτία

*Διαταραχές του δέρματος και των εξαρτημάτων:*

Ασυνήθειες: Εξάνθημα

*Μυοσκελετικές διαταραχές:*

Συήθειες: Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, σκελετικός πόνος

*Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος:*

Συήθειες: Αιματουρία, ουρολοίμωξη

*Γενικές διαταραχές:*

Συήθειες: Θωρακικό άλγος, κόπωση, γριπώδη συμπτώματα, περιφερικό οίδημα, άλγος.

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας η συχνότητα εμφάνισης με την olmesartan medoxomil ήταν λίγο μεγαλύτερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο για υπερτριγλυκεριδαιμία (2,0% έναντι 1,1%) και για αύξηση της κρεατινο-φωσφοκινάσης (1,3% έναντι 0,7%).

Εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές μελέτες με την olmesartan medoxomil (συμπεριλαμβανομένων και των μελετών που δεν ελέγχονταν με εικονικό φάρμακο), ανεξάρτητα από την αιτιολογία ή τη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, περιλαμβάνουν:

*Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:*

Συήθειες: αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερουριχαιμία.

Σπάνιες: υπερκαλιαιμία

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Συνήθειες: Αύξηση των τιμών των ενζύμων του ήπατος.

### **Υδροχλωροθειαζίδη:**

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την μείωση του όγκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μεμονωμένη χρήση της υδροχλωροθειαζίδης:

*Λοιμώξεις και παρασιτώσεις :*

Σπάνιες : Σιελαδενίτιδα

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*

Σπάνιες : λευκοπενία, ουδετεροπενία / ακκοκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών.

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης :*

Συνήθειες: υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, υπερουριχαιμία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένων υπονατριάσιμης, υπομαγνησιαϊσμίας, υποχλωραιμίας, υποκαλιαιμίας και υπερασβεστιαϊσμίας), αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.

Ασυνήθειες : ανορεξία

*Ψυχιατρικές διαταραχές :*

Σπάνιες : Ανησυχία, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, απάθεια

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος :*

Συνήθειες: καρηβαρία, σύγχυση

Ασυνήθειες : απώλεια όρεξης

Σπάνιες : παραισθησία, σπασμοί

*Οφθαλμικές διαταραχές :*

Σπάνιες : ξανθοψία, παροδικό θάμβος της όρασης, μειωμένη δακρύρροια

*Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:*

Συνήθειες: ίλιγγος

*Καρδιαγγειακές διαταραχές :*

Ασυνήθειες : ορθοστατική υπόταση

Σπάνιες : καρδιακές αρρυθμίες, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), θρόμβωση, εμβολή.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:*

Σπάνιες : δύσπνοια (συμπεριλαμβανομένης της διαμέσου πνευμονίας και του πνευμονικού οιδήματος)

*Γαστρεντερικές διαταραχές :*

Συνήθειες: ερεθισμός του στομάχου, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός και κοιλιακό άλγος.

Σπάνιες : πανκρεατίτιδα

Πολύ σπάνιες : παραλυτικός ειλεός

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Σπάνιες: ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος), οξεία χολοκυτίτιδα.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :*

Ασυνήθεις: αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση

Σπάνιες: αντιδράσεις παρομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκου, επανενεργοποίηση του δερματικού ερυθματώδη λύκου, αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού :*

Σπάνιες : μυϊκός σπασμός, μυϊκή αδυναμία, πάρεση

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Σπάνιες: νεφρική δυσλειτουργία, αύξηση ουσιών στον ορό, που αναγκαστικά εκκρίνονται από τα ούρα (κρεατινίνη, ουρία), διάμεσος νεφρίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

*Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού :*

Σπάνιες: στυτική δυσλειτουργία

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:*

Συνήθεις: αδυναμία, κεφαλαλγία και κόπωση

Σπάνιες : πυρετός

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για τις δράσεις ή τη θεραπεία της υπερδοσολογίας του OLMETEC PLUS®. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που πέρασε από την λήψη και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Συνιστάται πρόκληση έμετου και /ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι ωφέλιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Πρέπει να ελέγχονται συχνά οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να χορηγηθούν γρήγορα υγρά και χλωριούχο νάτριο.

Τα πιθανότερα συμπτώματα υπερδοσολογίας της olmesartan αναμένονται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί βραδυκαρδία. Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται επίσης με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και αφυδάτωση προερχόμενη από υπερβολική διούρηση. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και /ή να πυροδοτήσει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντι-αρρυθμικών φαρμάκων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την απομάκρυνση της olmesartan ή υδροχλωροθειαζίδης με αιμοδιύλυση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακο-θεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II και διουρητικά.

Κωδικός ATC: C09D A 08.

Το OLMETEC PLUS® είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της olmesartan medoxomil, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα μεμονωμένα συστατικά.

Μία ημερήσια δόση OLMETEC PLUS® εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μεταξύ δύο δόσεων.

Η olmesartan medoxomil είναι ένας από του στόματος δραστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (τύπου AT<sub>1</sub>).

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης.

Οι επιδράσεις της αγγειοτασίνης II συμπεριλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και απελευθέρωσης αλδοστερόνης, καρδιακή διέγερση και νεφρική επαναπορρόφηση του νατρίου. Η olmesartan εμποδίζει την αγγειοσύσπαση και την έκκριση της αλδοστερόνης, που προκαλούνται από την αγγειοτασίνη II δεσμεύοντας τους AT<sub>1</sub> υποδοχείς της στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών και των επινεφριδίων. Η δράση της olmesartan είναι ανεξάρτητη από την προέλευση και την οδό της σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT<sub>1</sub>) της αγγειοτασίνης II από την olmesartan οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, και σε κάποια μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης του πλάσματος.

Στην υπέρταση, η olmesartan medoxomil προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή αναπήδησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Η χορήγηση olmesartan medoxomil μία φορά την ημέρα παρέχει μία αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μεταξύ δύο δόσεων. Η χορήγηση μίας εφ' άπαξ δόσης ημερησίως επιφέρει παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δοσολογίας διηρημένης σε δύο δόσεις.

Με τη συνεχόμενη θεραπεία, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό του αντιυπερτασικού αποτελέσματος παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

Η επίδραση της olmesartan στη θνησιμότητα και στη νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός του αντιυπερτασικού αποτελέσματος του θειαζιδικού διουρητικού δεν είναι ακόμη γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους νεφρικούς σωληνοριακούς μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση του νατρίου και των χλωριούχων σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθα την αύξηση του καλίου στα ούρα, την απώλεια διττανθρακικών και τη μείωση του καλίου στον ορό.

Στον άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης μεσολαβεί η αγγειοτασίνη II και έτσι η συγχορήγηση ενός ανταγωνιστή υποδοχών αγγειοτασίνης II τείνει να αντιστρέψει την απώλεια του καλίου η οποία συσχετίζεται με θειαζιδικά διουρητικά.

Με υδροχλωροθειαζίδη, η διούρηση αρχίζει περίπου στις 2 ώρες, κορυφώνεται περίπου στις 4 ώρες και διαρκεί για περίπου 6 έως 12 ώρες.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μακράς διάρκειας θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Ο συνδυασμός olmesartan medoxomil και υδροχλωροθειαζίδης προκαλεί πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης η οποία γενικά αυξάνεται με την δοσολογία κάθε συστατικού.

Σε σύνολο μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, η χορήγηση του συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 20/12,5mg και 20/25mg οδήγησε σε μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακή πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά 12/7mm Hg και 16/9mm Hg , αντίστοιχα σε μετρήσεις που έγιναν στη φάση της χαμηλότερης δράσης. Η ηλικία και το φύλο δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην ανταπόκριση στη θεραπεία με τον συνδυασμό olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης.

Η χορήγηση 12,5mg και 25mg υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν επαρκώς με μονοθεραπεία 20mg olmesartan medoxomil, πέτυχε πρόσθετη μείωση της 24ωρης διαστολικής/συστολικής αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκε με συσκευή περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ κατά 7/5mm Hg και 12/7mm Hg, αντίστοιχα , συγκριτικά με την μονοθεραπεία με olmesartan medoxomil. Η επιπρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής ΑΠ σε σχέση με τις αρχικές τιμές και στη φάση της χαμηλότερης δράσης κατά την μέτρηση με τη συμβατική μέθοδο, ήταν 11/10mm Hg και 16/11mm Hg, αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από τον συνδυασμό olmesartan medoxomil /υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε κατά τη μακρόχρονη θεραπεία (ένα έτος). Διακοπή της θεραπείας olmesartan medoxomil, με ή χωρίς συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη, δεν προκάλεσε φαινόμενο αναπήδησης της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή της λήψης.

Η επίδραση του σταθερού συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση και κατανομή**

#### Olmesartan medoxomil

Η olmesartan medoxomil είναι ένα προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, olmesartan, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα. Καμία ποσότητα αυτούσιας olmesartan medoxomil ή ανέπαφης πλευρικής άλυσου medoxomil δεν έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν 25,6%.

Κατά μέσο όρο η μέση μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) της olmesartan στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου μέσα σε 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη της olmesartan medoxomil και η συγκέντρωση της olmesartan στο πλάσμα αυξάνει σχεδόν γραμμικά σε σχέση με εφάπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι περίπου 80 mg.



Η τροφή είχε ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της Olmesartan και ως εκ τούτου η Olmesartan medoxomil μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

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

Η olmesartan δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), αλλά η πιθανότητα για κλινικά σημαντικές αντιδράσεις εκτόπισης στις δεσμευτικές πρωτεΐνες, μεταξύ της olmesartan και άλλων με έντονο βαθμό δέσμευσης συγχωρηγούμενων φαρμάκων είναι μικρή (όπως επιβεβαιώνεται από την έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της olmesartan medoxomil και της βαρφαρίνης). Η δέσμευση της olmesartan με τα κύτταρα του αίματος είναι ασήμαντη. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

#### Υδροχλωροθειαζίδη:

Μετά την από του στόματος χορήγηση του συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης, ο διάμεσος χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης της υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά την λήψη της δόσης. Το 68% της υδροχλωροθειαζίδης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο εμφανής όγκος κατανομής της είναι 0,83-1,14L/kg.

#### **Μεταβολισμός και απέκκριση**

##### Olmesartan medoxomil:

Η ολική κάθαρση του πλάσματος της olmesartan ήταν τυπικά 1,3L/h (CV, 19%) και σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90L/h). Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης σημασμένης με <sup>14</sup>C olmesartan medoxomil, το 10 - 16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της σε 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η olmesartan που απορροφάται αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%) όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως olmesartan. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντερο-ηπατική ανακύκλωση της olmesartan είναι ελάχιστη. Καθ' όσον ένα μεγάλο ποσοστό της olmesartan απεκκρίνεται μέσω της χολικής οδού η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών αντενδείκνυται (βλέπε 4.3.).

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της olmesartan ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις. Σταθερή συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες λίγες δόσεις και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από 14 ημέρες επαναλαμβανόμενων δόσεων. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση.

##### Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ούρα ως αναλλοίωτο φάρμακο. Περίπου το 60% της από του στόματος δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτο φάρμακο μέσα σε 48 ώρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250-300mL/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

#### **OLMETEC PLUS®**

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται περίπου 20% όταν συγχωρηγείται με olmesartan medoxomil, αλλά αυτή η μέτρια μείωση δεν έχει καμία κλινική σημασία. Η κινητική της olmesartan είναι ανεπηρέαστη από τη συγχωρήγηση με υδροχλωροθειαζίδη.

### **Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς**

#### *Ηλικιωμένοι:*

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της olmesartan στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq 75$  ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεωτέρων ασθενών.

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους ασθενείς συγκρινόμενη με τους νεαρούς υγιείς εθελοντές.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η AUC της olmesartan στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 62%, 82% και 179% σε ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλέπε 4.2., 4.4). Η ημιπερίοδος ζωής της υδροχλωροθειαζίδης παρατείνεται στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση olmesartan, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου.

Το αδέσμευτο κλάσμα της olmesartan 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Η olmesartan medoxomil δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.2., 4.4.).

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

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

Το ενδεχόμενο τοξικότητας του συνδυασμού olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης αξιολογήθηκε σε τοξικολογικές μελέτες με επαναλαμβανόμενη από του στόματος δόση έως έξι μήνες σε αρουραίους και σκύλους.

Όπως για κάθε ξεχωριστή ουσία και για τα άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, το κύριο όργανο στόχος της τοξικότητας του συνδυασμού ήταν ο νεφρός. Ο συνδυασμός olmesartan medoxomil / υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού). Υψηλές δόσεις προκάλεσαν εκφύλιση και αναγέννηση των νεφρικών σωληναρίων σε αρουραίους και σκύλους, πιθανώς μέσω αλλαγής των αιμοδυναμικών παραμέτρων στους νεφρούς (μείωση νεφρικής διάχυσης λόγω υπότασης με υποξία και εκφύλιση των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων). Επιπλέον, ο συνδυασμός olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μείωση παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτη) και μείωση του βάρους της καρδιάς των αρουραίων.

Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επίσης παρατηρηθεί και με άλλους ανταγωνιστές των AT<sub>1</sub> υποδοχέων και με αναστολείς MEA και φαίνεται ότι προκλήθηκαν από τις φαρμακολογικές επιδράσεις υψηλών δόσεων της olmesartan medoxomil και ότι δεν αφορούν τους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Σε μελέτες γονοτοξικότητας όπου έχουν χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός olmesartan medoxomil και υδροχλωροθειαζίδης όπως επίσης τα συστατικά χωριστά δεν έχει εκδηλωθεί κλινικά σημαντική δράση γονοτοξικότητας.

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης του συνδυασμού olmesartan medoxomil και υδροχλωροθειαζίδης δεν εξετάστηκε επειδή δεν είχαν εκδηλωθεί σχετιζόμενα αποτελέσματα καρκινογένεσης για τα δύο ξεχωριστά συστατικά κάτω από συνθήκες κλινικής χρήσης.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης σε ποντίκια ή αρουραίους που λάμβαναν τον συνδυασμό olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης. Όπως αναμενόταν από αυτή την κατηγορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους, όπως φάνηκε από το σημαντικά μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, όταν κατά την διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε θεραπεία με τον συνδυασμό olmesartan medoxomil/υδροχλωροθειαζίδης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας του δισκίου*  
Microcrystalline cellulose  
Lactose monohydrate  
Low substituted hydroxypropylcellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesium stearate

*Επικάλυψη του δισκίου*  
Talc  
Hypromellose  
Titanium dioxide (E 171)  
Iron (III) oxide yellow (E 172)  
Iron (III) oxide red (E 172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί καμιά ιδιαίτερη προφύλαξη.

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

Συσκευασία blister από φύλλα πολυαμιδίου/αλουμινίου/χλωριούχου πολυβινυλίου.

Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 και 10x28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Συσκευασία με διάτρητα blister μονάδων δόσεις των 10, 50, και 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη**

Καμία ειδική απαίτηση.

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

##### **PFIZER HELLAS ΑΕ**

Λ. Μεσογείων 243,  
154 51, Ν. Ψυχικό  
Τηλέφωνο: 210 6785800  
Fax: 210 6785968

#### **9. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

OLMETEC PLUS® 20 mg/12,5 mg: 20162/27-3-2006

OLMETEC PLUS® 20 mg/25 mg: 20163/27-3-2006

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

27 Μαρτίου 2006

#### **11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

27 Μαρτίου 2006