

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 20 mg/5 mg

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/5 mg

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/10 mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 20 mg/5 mg :

Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο Orizal περιέχει 20 mg olmesartan medoxomil και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/5 mg :

Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο Orizal περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/10 mg :

Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο Orizal περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil και 10 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 20 mg/5 mg:

Λευκό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C73 χαραγμένο στη μία πλευρά.

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/5 mg:

Υποκίτρινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C75 χαραγμένο στη μία πλευρά.

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/10 mg:

Καφεκόκκινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο με το C77 χαραγμένο στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Orizal ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με olmesartan medoxomil ή amlodipine ως μονοθεραπεία (βλ. ενότητα 4.2 και ενότητα 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Orizal είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Το Orizal 20 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με 20 mg olmesartan medoxomil ή 5 mg amlodipine ως μονοθεραπεία.

Το Orizal 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται ικανοποιητικά με το Orizal 20 mg/5 mg.

Το Orizal 40 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται ικανοποιητικά με το Orizal 40 mg/5 mg.

Συνιστάται η σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας κάθε συστατικού ξεχωριστά πριν τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού. Εφόσον ενδείκνυται κλινικά μπορεί να εξεταστεί απευθείας μεταφορά από τη μονοθεραπεία στον σταθερό συνδυασμό.

Για μεγαλύτερη ευκολία οι ασθενείς που λαμβάνουν olmesartan medoxomil και amlodipine ως ξεχωριστά φάρμακα μπορεί να αλλάξουν τη θεραπεία σε δισκία Orizal που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των επιμέρους συστατικών.

Το Orizal λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω)

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. ενότητα 5.2). Αν χρειαστεί αύξηση της τιτλοποίησης στη μέγιστη δόση των 40 mg olmesartan medoxomil ημερησίως, απαιτείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η μέγιστη δόση της olmesartan medoxomil σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20 – 60 mL/min) είναι 20 mg olmesartan medoxomil άπαξ ημερησίως λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δόσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χρήση του Orizal σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) δεν ενδείκνυται (βλ. 4.4, 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Orizal θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητες 4.4, 5.2).

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η έναρξη με δόση 10 mg olmesartan medoxomil άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία οι οποίοι ήδη λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει εμπειρία για χορήγηση την olmesartan medoxomil σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της amlodipine παρατείνεται σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία και δεν έχουν ορισθεί οδηγίες για τη δοσολογία. Επομένως, το Orizal πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά, σε διϋδροπυριδινικά παράγωγα ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλ. ενότητα 6.1).

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. ενότητες 4.4 και 4.6).

Σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια και απόφραξη των χοληφόρων (βλ. ενότητα 5.2).

Λόγω του συστατικού amlodipine το Orizal επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Σοβαρή υπόταση
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένου καρδιογενή καταπληξία)
- Απόφραξη του σωλήνα εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση της αορτής)
- Αιμοδυναμική αστάθεια καρδιακής ανεπάρκειας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- 

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Ασθενείς με υποογκαιμία ή έλλειψη νατρίου:

Σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή έλλειψη νατρίου, στους οποίους χορηγείται ισχυρή διουρητική θεραπεία και βρίσκονται σε περιορισμό του άλατος, έχουν διάρροια ή εμέτους, είναι δυνατό να προκληθεί συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης. Συνιστάται η διόρθωση της κατάστασης πριν από τη χορήγηση του Orizal ή στενή ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

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

Σε ασθενείς στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής

αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή σπανιότερα οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

#### Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας ενός λειτουργούντος νεφρού, λάβουν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

#### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Orizal χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης. Η χρήση του Orizal δεν συνιστάται στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) (βλ. ενότητες 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Orizal σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/min).

#### Ηπατική δυσλειτουργία:

Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αυξάνεται η έκθεση στην amlodipine και στην olmesartan medoxomil (βλ. ενότητα 5.2). Όταν το Orizal χορηγείται σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία απαιτείται προσοχή. Επί μετρίου βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας η δόση της olmesartan medoxomil δε πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg (βλ. ενότητα 4.2). Η χρήση του Orizal σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. ενότητα 4.3).

#### Υπερκαλιαιμία:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αναστολείς ΜΕΑ, είναι δυνατό κατά τη διάρκεια της θεραπείας να προκληθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. ενότητα 4.5). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. ηπαρίνη κλπ) πρέπει να γίνεται με προσοχή και να ελέγχονται συχνά τα επίπεδα του καλίου.

#### Λίθιο:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η συγχορήγηση του Orizal με το λίθιο δεν συνιστάται (βλ. ενότητα 4.5).

#### Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια:

Λόγω της παρουσίας της amlodipine στο Orizal, όπως ισχύει με όλα τα άλλα αγγειοδιασταλτικά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδος ή με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό σε γενικές γραμμές δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως, δεν συνιστάται η χορήγηση του Orizal σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια:

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

Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (PRAISE-2) με την amlodipine σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η amlodipine συσχετίστηκε με αυξημένες περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος παρόλο ότι δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά περιστατικών επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με το placebo (βλ. ενότητα 5.1).

Φυλετικές διαφορές:

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση του Orizal είναι δυνατό να είναι μικρότερη σε μαύρους ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της υπέρτασης χαμηλής ρενίνης στον πληθυσμό αυτό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς :

Στους ηλικιωμένους, η αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνει με προσοχή (βλέπε παρ. 5.2)

Κύηση:

Η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή με αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν ενδείκνυται, να γίνει έναρξη εναλλακτικής αγωγής (βλ.ενότητες 4.3 και 4.6).

Λοιπά:

Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο είναι δυνατό να προκαλέσει έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό του Orizal :

Να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τη συγχορήγηση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την olmesartan medoxomil που περιέχεται στο Orizal:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:

Η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου

(π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς του MEA) είναι δυνατό να αυξήσουν το κάλιο του ορού (βλ. ενότητα 4.4). Αν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με το Orizal, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

#### Λίθιο:

Κατά τη συγχρόνηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και σπανίως με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων του λιθίου στο αίμα καθώς και τοξικότητα από αυτό. Επομένως, δεν συνιστάται η συγχρόνηση του Orizal και του λιθίου (βλ. ενότητα 4.4). Αν η συγχρόνηση του Orizal και του λιθίου κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου.

#### Συγχρόνηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδής αντιφλεγμονώδης φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, ακετυλοσαλυκυλικό οξύ (>3 g/day) και μη εκλεκτικοί ΜΣΑΦ: Όταν χορηγούνται αναστολείς της αγγειοτασίνης II παράλληλα με ΜΣΑΦ, είναι δυνατό να ελαττωθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η συγχρόνηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στο αίμα. Επομένως, κατά την έναρξη τέτοιας συγχρηγούμενης θεραπείας συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η κατάλληλη ενυδάτωση του ασθενούς.

#### *Επιπλέον πληροφορίες*

Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan.

Η olmesartan medoxomil δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Η συγχρόνηση της olmesartan medoxomil και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των δύο παραγόντων σε υγιή άτομα.

Η olmesartan δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική αναστολή στα ένζυμα 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 του κυτοχρώματος P450 του ανθρώπου *in vitro* και δεν είχε καθόλου ή ελάχιστη επαγωγική δράση στο κυτόχρωμα P450 ποντικών. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην olmesartan και σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα παραπάνω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την amlodipine που περιέχεται στο Orizal:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην amlodipine:

#### Αναστολείς του CYP3A4 :

Με ταυτόχρονη χρήση του αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνης σε νεαρούς ασθενείς και διλτιαζένης σε ηλικιωμένους αναστολείς αντίστοιχα η συγκέντρωση στο πλάσμα της amlodipine αυξάνεται κατά 22% και 50% αντίστοιχα. Εντούτοις, η κλινική σημασία του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν την συγκέντρωση στο πλάσμα της amlodipine σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στη διλτιαζέμη. Η amlodipine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με τους αναστολείς CYP3A4. Εντούτοις, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις.

Παράγοντες που επάγουν το CYP3A4 (

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην amlodipine. Η συγχορήγηση των επαγωγέων CYP3A4 π.χ. ριφαμπικίνη, hypericum perforatum) μπορεί να δώσει μία χαμηλότερη συγκέντρωση της amlodipine στο πλάσμα.

Η amlodipine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με τους επαγωγείς CYP3A4.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, το γκρέιπ φρουτ, η σιμετιδίνη, το αλουμίνιο / μαγνήσιο (αντιόξινο) και η σιλδεναφίλη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της amlodipine.

Επιπτώσεις της amlodipine σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Οι επιδράσεις της amlodipine στη μείωση της αρτηριακής πίεσης προστίθενται στις επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η amlodipine δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της αιθανόλης (αλκοόλης), βαρφαρίνης ή κυκλοσπορίνης.

Δεν υπάρχουν επιδράσεις της amlodipine σε εργαστηριακές παραμέτρους.

#### 4.6 Κύηση και θηλασμός

Κύηση (βλ. ενότητα 4.3)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Orizal σε εγκύους. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας με το Orizal σε πειραματόζωα σε αναπαραγωγή.

Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του Orizal)

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. ενότητα 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. ενότητες 4.3. και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα, εντούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία που να αφορούν τον κίνδυνο από τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, είναι δυνατό να υπάρχουν τέτοιοι κίνδυνοι για αυτή τη φαρμακευτική ομάδα. Εκτός αν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κρίνεται απαραίτητη, οι γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εφόσον ενδείκνυται, να γίνει έναρξη εναλλακτικής θεραπείας.

Η έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί τοξικότητα στο έμβryo (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση στην οστεοποίηση του κρανίου) καθώς και στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. επίσης ενότητα 5.3).

Αν η έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II έγινε από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, συνιστάται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν πάρει ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παρ. 4.3 & 4.4)

#### Amlodipine (δραστική ουσία του Orizal)

Στοιχεία από μικρό αριθμό περιπτώσεων κύησης που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο δεν έδειξαν ότι η amlodipine ή άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου βλάπτουν στην υγεία του εμβρύου. Εντούτοις, πιθανώς υπάρχει ο κίνδυνος παράτασης του τοκετού.

Επομένως το Orizal δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο (βλ. ενότητα 4.3 και 4.4).

#### Θηλασμός

Η olmesartan απεκκρίνεται στο γάλα ποντικών που θηλάζουν. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν η olmesartan περνά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η amlodipine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Παρόμοιοι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών απεκκρίνονται στο γάλα.

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά τη χρήση της olmesartan και της amlodipine κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Orizal® δεν συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας προτείνονται, ιδιαίτερα κατά τη περιποίηση νεογέννητου ή πρόωρου νηπίου.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών

Το Orizal μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Ζάλη, πονοκέφαλος, ναυτία ή κόπωση μπορεί να συμβούν περιστασιακά σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιυπερτασική αγωγή, η οποία μπορεί να μειώσει την ικανότητα οδήγησης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Orizal:

Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orizal είναι το περιφερικό οίδημα (11,3%), η κεφαλαλγία (5,3%) και η ζάλη (4,5%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες του Orizal που έχουν αναφερθεί από τις κλινικές μελέτες, τις μετά την έγκριση μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα καθώς επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες από τα μεμονωμένα συστατικά olmesartan medoxomil και amlodipine με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας των εν λόγω ουσιών

Οι ακόλουθοι ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Ασυνήθεις ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $< 1/1,000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ), άγνωστο (δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα δεδομένα)



NL/H/1115/01-03/II/010

MedDRA Κατηγορία Οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Olmesartan / Amlodipine Συνδυασμός	Olmesartan	Amlodipine
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυτοπενία			Πολύ σπάνιες
	Θρομβοκυτοπενία		Ασυνήθεις	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις / Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Σπάνιες		Πολύ σπάνιες
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις		Ασυνήθεις	
Μεταβολισμός και διατροφικές διαταραχές	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες
	Υπερκαλιαιμία	Ασυνήθεις	Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκαιριδαίμια		Συχνές	
	Υπερουριχαιμία		Συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Ασυνήθεις
	Αϋπνία			Ασυνήθεις
	Ευερεθιστότητα			Ασυνήθεις
	Μειωμένη σεξουαλικότητα	Ασυνήθεις		
	Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένο υ ανησυχία)			Ασυνήθεις
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συνήθεις	Συνήθεις	Συνήθεις
	Δυσγευσία			Ασυνήθεις
	Κεφαλαλγία	Συνήθεις	Συνήθεις	Συνήθεις (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Υπέρταση			Πολύ σπάνιες
	Υπαισθησία	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Λήθαργος	Ασυνήθεις		
	Παραίσθησία	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες
	Ορθοστατική ζάλη	Ασυνήθεις		
	Διαταραχή ύπνου			Ασυνήθεις
	Υπνηλία			Συνήθεις
	Συγκοπή	Σπάνιες		Ασυνήθεις
	Τρόπος			Ασυνήθεις
Διαταραχές οφθαλμών	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένο υ διπλωπία)			Ασυνήθεις

NL/H/1115/01-03/II/010

Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	Εμβοές			Ασυνήθεις
	Τιγγος	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις	
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Ασυνήθεις	Ασυνήθεις (συμπ. Επιδείνωση της στηθάγχης)
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένου βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και ....			Πολύ σπάνιες
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες
	Παλμοί	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Ταχυκαρδία	Ασυνήθεις		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Ασυνήθεις
	Ορθοστατική υπόταση	Ασυνήθεις		
	Εξάψεις	Σπάνιες		Συνήθεις
	Αγγείτιδα			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα		Συνήθεις	
	Βήχας	Ασυνήθεις	Συνήθεις	Πολύ σπάνιες
	Δύσπνοια	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Φαρυγγίτιδα		Συνήθεις	
	Ρινίτιδα		Συνήθεις	Ασυνήθεις
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος		Συνήθεις	Συνήθεις
	Μεταβληθείσες συνήθειες του εντέρου (συμπ. Διάρροια και δυσκοιλιότητα)			Ασυνήθεις
	Δυσκοιλιότητα	Ασυνήθεις		
	Διάρροια	Ασυνήθεις	Συνήθεις	
	Ξηροστομία	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Δυσπεψία	Ασυνήθεις	Συνήθεις	Ασυνήθεις
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Γαστρεντερίτιδα		Συνήθεις	
	Υπερπλασία ούλων			Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Ασυνήθεις	Συνήθεις	Συνήθεις
	Πανγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Ασυνήθεις		
	Έμμετος	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα		Συνήθεις	Πολύ σπάνιες (ως επί το πλείστον σύμφωνα με χολόσταση)
	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Ίκτερος			Πολύ σπάνιες
	Αλωπεκία			Ασυνήθεις

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειονευρωτικό οίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Αλλεργική δερματίτιδα		Ασυνήθεις	
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα		Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Απολεπιστική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Αυξημένη εφίδρωση			Ασυνήθεις
	Φωτοευαισθησία			Πολύ σπάνιες
	Κνησμός		Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Πορφύρα			Ασυνήθεις
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Αποχρωματισμός δέρματος			Ασυνήθεις
	Σύνδρομο Stevens Johnson			Πολύ σπάνιες
	Κνίδωση	Σπάνιες	Ασυνήθεις	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πρήξιμο αστραγάλων			Συνήθεις
	Αρθραλγία			Ασυνήθεις
	Αρθρίτιδα		Συνήθεις	
	Οσφυαλγία	Ασυνήθεις	Συνήθεις	Ασυνήθεις
	Μυϊκοί σπασμοί	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Ασυνήθεις
	Μυαλγία		Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Πόνος στα άκρα	Ασυνήθεις		
	Σκελετικός πόνος		Συνήθεις	
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Αιματουρία		Συνήθεις	
	Αυξημένη συχνουρία			Ασυνήθεις
	Διαταραχές ούρησης			Ασυνήθεις
	Νυκτουρία			Ασυνήθεις
	Πολυουρία	Ασυνήθεις		
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Ουρολοίμωξη		Συνήθεις	
Διαταραχές στο αναπαραγωγικό σύστημα και μαστών	Στυτική δυσλειτουργία / Ανικανότητα	Ασυνήθεις		Ασυνήθεις
	Γυναικομαστία			Ασυνήθεις
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στην οδό χορήγησης	Κακουχία	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Θωρακικός πόνος		Συνήθεις	Ασυνήθεις
	Οίδημα προσώπου	Σπάνιες	Ασυνήθεις	
	Κούραση	Συνήθεις	Συνήθεις	Συνήθεις
	Συμπτώματα γρίπης		Συνήθεις	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αδιαθεσία		Ασυνήθεις	Ασυνήθεις
	Οίδημα	Συνήθεις		Συνήθεις
	Άλγος		Συνήθεις	Ασυνήθεις
	Περιφερικό οίδημα	Συνήθεις	Συνήθεις	
	Οίδημα με εντόπωμα	Συνήθεις		

Εργαστηριακές εξετάσεις	Αύξηση της κρεατινίνης	Ασυνήθεις	Σπάνιες	
	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση		Συνήθεις	
	Μείωση του καλίου	Ασυνήθεις		
	Αυξημένη ουρία		Συνήθεις	
	Αύξηση του ουρικού οξέος	Ασυνήθεις		
	Αύξηση της γάμμα γλουταμυλικής τρανσφεράσης	Ασυνήθεις		
	Μείωση βάρους			Ασυνήθεις
	Αύξηση βάρους			Ασυνήθεις

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομύλωσης με χρονική συσχέτιση με τη λήψη αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

##### Συμπτώματα:

Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερδοσολογίας με το Orizal. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με olmesartan medoxomil είναι υπόταση και ταχυκαρδία ενώ βραδυκαρδία θα μπορούσε να συμβεί αν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (vagal). Υπερδοσολογία με amlodipine αναμένεται να οδηγήσει σε πολύ μεγάλη περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση μέχρι και την εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση έχει αναφερθεί.

##### Αντιμετώπιση:

Αν η λήψη είναι πρόσφατη, υπάρχει η επιλογή της γαστρικής πλύσης. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα άμεσα ή μέχρι 2 ώρες μετά την κατάποση της amlodipine έχει δείξει ότι ελαττώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου.

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας Orizal απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, ανύψωση των κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στη διούρηση. Αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, αρκεί να μην υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στο να αναστρέψει την επίδραση από τον αποκλεισμό των διαύλων του ασβεστίου.

Καθώς η amlodipine συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιάλυση μάλλον δεν θα προσφέρει βοήθεια. Η διαλυτότητα της olmesartan δεν είναι γνωστή.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κώδικας ATC C09DB02.

NL/H/1115/01-03/II/010

## Μηχανισμός δράσης

Το Orizal αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, την olmesartan medoxomil, και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, την amlodipine besilate. Ο συνδυασμός αυτών των δύο ενεργών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε παράγοντα ξεχωριστά.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Orizal

Σύμφωνα με μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διαστρωμάτωσης διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1940 patients (71% Καυκάσιοι και 29% μη Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με οποιοδήποτε συνδυασμένη δόση του Orizal οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση τόσο της διαστολικής όσο και της συστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις αντίστοιχες επιμέρους ουσίες όταν αυτές χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία. Η μέση μεταβολή στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν δοσοεξαρτώμενη: -24/-14 mmHg (συνδυασμός 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (συνδυασμός 40 mg/5 mg) και -30/-19 mmHg (συνδυασμός 40 mg/10 mg).

Το Orizal 40 mg/5 mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 2,5/1,7 mmHg σε σχέση με το Orizal 20 mg/5 mg. Ανάλογα το Orizal 40 mg/10 mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 4,7/3,5 mmHg συγκριτικά με το Orizal 40 mg/5 mg.

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 42,5%, 51,0% και 49,1% για το Orizal 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg και 40 mg/10 mg αντίστοιχα. Σε γενικές γραμμές, η μεγαλύτερη αντιυπερτασική δράση του Orizal επετεύχθη κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μία δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης της amlodipine στη θεραπεία Καυκάσιων ασθενών των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 20 mg olmesartan medoxomil.

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

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 44,5% για το συνδυασμό 20 mg/5 mg συγκριτικά με 28,5% για τα 20 mg olmesartan medoxomil.

Σε μία άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η προσθήκη διαφόρων δόσεων olmesartan medoxomil σε Καυκάσιους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά έπειτα από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg amlodipine. Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 5 mg amlodipine, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg olmesartan medoxomil οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg olmesartan medoxomil οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg ( $p<0,0001$ ).

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς)

ήταν 29,9% για την ομάδα που συνέχισε τη λήψη των 5 mg amlodipine μόνο, 53,5% για το Orizal 20 mg/5 mg και 50,5% για το Orizal 40 mg/5 mg.

Τυχαιοποιημένα στοιχεία από ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που να συγκρίνουν τη χρήση της μέσης δόσης της συνδυασμένης θεραπείας του Orizal έναντι της τιτλοποίησης στη μεγαλύτερη δόση της μονοθεραπείας με amlodipine ή olmesartan, δεν υπάρχουν.

Οι τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η αντιυπερτασική δράση του Orizal χορηγούμενου άπαξ ημερησίως διατηρούνταν κατά το μεσοδιάστημα των 24 ωρών μέχρι την επόμενη λήψη του φαρμάκου, με λόγο ελάχιστης τιμής-αιχμής από 71% μέχρι 82% για τη συστολική και τη διαστολική απόκριση και με την 24ωρη αποτελεσματικότητα να επιβεβαιώνεται μέσω της συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Η αντιυπερτασική δράση του Orizal ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Σε δύο μη τυχαιοποιημένες μελέτες συνέχειας γνωστής θεραπείας, η διατήρηση της αποτελεσματικότητας του Orizal 40 mg/5 mg διαπιστώθηκε στο 49-67% των ασθενών μετά από ένα χρόνο θεραπείας.

Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του Orizal)

Η olmesartan medoxomil του Orizal αποτελεί εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα τύπου 1 (AT1) της αγγειοτασίνης II. Η olmesartan medoxomil μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την olmesartan. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ουσία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και η απελευθέρωση της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου. Η olmesartan αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση και την απελευθέρωση της αλδοστερόνης που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT1 σε ιστούς όπως οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και τα επινεφρίδια. Η δράση της olmesartan είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT1) της αγγειοτασίνης II από την olmesartan οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II ενώ ελαττώνονται ελαφρώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης πλάσματος.

Στην υπέρταση, η olmesartan medoxomil προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης ή ταχυφυλαξίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία ή αντανακλαστικής υπέρτασης έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Κατά την άπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με υπέρταση, η olmesartan medoxomil οδηγεί σε αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ωρου που μεσολαβεί μέχρι τη λήψη της επόμενης δόσης. Η δοσολογία της μίας φορές την ημέρα οδήγησε σε παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με αυτήν της χορήγησης δύο φορές την ημέρα της συνολικά ίδιας ημερήσιας δόσης.

Με τη συνεχιζόμενη θεραπεία, η μέγιστη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται κατά την εβδομάδα 8 μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που σημαντικός βαθμός της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται έπειτα από 2 εβδομάδες θεραπείας.

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

## Amlodipine (δραστική ουσία του Orizal)

Η amlodipine συστατικό του Orizal είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου ο οποίος αναστέλλει τη διαμεμβρανική μεταφορά των ιόντων του ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η amlodipine συνδέεται τόσο στις διυδροπυριδινικές όσο και στις μη διυδροπυριδινικές περιοχές σύνδεσης. Η amlodipine είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική με μεγαλύτερη επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντυπερτασική δράση της amlodipine οφείλεται σε μία άμεση επίδραση χάλασης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων η οποία οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και επομένως και της αρτηριακής πίεσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η amlodipine οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης ή ταχυφυλαξίας έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία ή αντανακλαστικής υπέρτασης έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η amlodipine οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, στην καθιστή και στην όρθια θέση. Η χρόνια χρήση της amlodipine δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις amlodipine ελαττώνουν τις νεφραγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και της αποτελεσματικής νεφρικής ροής πλάσματος χωρίς να μεταβάλλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

Σε μελέτες αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε κλινικές μελέτες με δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης NYHA II-IV, η amlodipine διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί καμμία επιδείνωση, όπως αξιολογήθηκε με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Σε ελεγχόμενη με placebo μελέτη (PRAISE) η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης NYHA III-IV που ελάμβαναν δακτυλίτιδα, διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ, έχει δείξει ότι η amlodipine δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας ή σε συνδυασμό θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε συνέχεια, μακροπρόθεσμης με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενης μελέτης (PRAISE-2) της amlodipine σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσος, σε σταθερές δόσεις των ΜΕΑ αναστολέων, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η amlodipine δεν είχε καμία επίδραση στο σύνολο ή καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στον πληθυσμό αυτό, η amlodipine συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά το ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### *Orizal*

Έπειτα από την από του στόματος λήψη του Orizal, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της olmesartan και της amlodipine στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1,5-2 ώρες και 6-8 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών του Orizal είναι ισοδύναμα με το ρυθμό και την έκταση

απορρόφησης έπειτα από τη λήψη κάθε μίας ουσίας ξεχωριστά. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan και της amlodipine του Orizal.

Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του Orizal)

Απορρόφηση και κατανομή:

Η olmesartan medoxomil είναι προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την olmesartan, από εστεράσες στο βλεννογόνο του εντέρου και στην πυλαία κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το πεπτικό σωλήνα. Δεν έχουν ανιχνευθεί μη μεταβολισμένη olmesartan medoxomil ή η πλάγια αλυσίδα της medoxomil στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan από ένα δισκίο ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) της olmesartan επιτυγχάνεται εντός περίπου 2 ωρών έπειτα από τη λήψη από το στόμα της olmesartan medoxomil και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της olmesartan αυξάνουν σχετικά γραμμικά με την αύξηση των εφάπαξ δόσεων από το στόμα περίπου μέχρι τα 80 mg.

Η λήψη τροφής είχε ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan οπότε η olmesartan medoxomil μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ανάμεσα στα δύο φύλα.

Η olmesartan συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), όμως η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων κλινικά σημαντικής αποδέσμευσης άλλων συγχωρηγούμενων με την olmesartan φαρμάκων που επίσης συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ιδιαίτερα χαμηλή (όπως επιβεβαιώνεται από την απουσία σημαντικής κλινικά αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην olmesartan medoxomil και τη βαρφαρίνη). Η σύνδεση της ολμεσαρτάνης στα κύτταρα του αίματος είναι αμελητέα. Ο μέσος όγκος κατανομής έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16-29 L).

Μεταβολισμός και απομάκρυνση:

Η ολική κάθαρση της olmesartan ήταν τυπικά 1,3 L/ώρα (CV, 19%) και ήταν σχετικά βραδεία σε σχέση με την ηπατική αιματική ροή (περίπου 90 L/h). Έπειτα από μία εφάπαξ δόση από το στόματος σεσημασμένης με  $^{14}C$  olmesartan medoxomil, 10%-16% από τη χορηγηθείσα ραδιενέργεια αποβλήθηκε με τα ούρα (στο μεγαλύτερο μέρος εντός των 24 ωρών από τη λήψη της δόσης) και το υπόλοιπο αποβλήθηκε με τα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα της τάξης του 25,6%, υπολογίζεται ότι η απορροφηθείσα olmesartan απομακρύνεται τόσο από τους νεφρούς (περίπου 40%) όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Στο σύνολό της η ραδιενέργεια που ανιχνεύθηκε ήταν με τη μορφή της olmesartan. Δεν ανιχνεύθηκε κανένας άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η κυκλοφορία της olmesartan στον εντεροηπατικό κύκλο είναι ελάχιστη. Καθώς μεγάλο μέρος της olmesartan αποβάλλεται μέσω των χοληφόρων, η χρήση της σε ασθενείς με απόφραξη αυτών αντενδείκνυται (βλ. ενότητα 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης κυμαίνεται ανάμεσα στις 10 και 15 ώρες έπειτα από πολλαπλές δόσεις από το στόματος. Μετά από μερικές αρχικές δόσεις επιτυγχάνεται σταθερή κατάσταση και δεν παρατηρείται περαιτέρω άθροιση μετά από 14 ημέρες συνεχόμενης λήψης. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 0,5-0,7 L/ώρα και είναι ανεξάρτητη της δόσης.

Amlodipine (δραστική ουσία του Orizal)

Απορρόφηση και κατανομή:



Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος θεραπευτικών δόσεων, η amlodipine απορροφάται βραδέως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η απορρόφηση της amlodipine δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αμετάβλητης ουσίας υπολογίζεται ότι είναι 64%-80%. Οι μέγιστες τιμές στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε διάστημα 6 έως 12 ωρών μετά τη λήψη της δόσης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 20 L/kg. Η pKa της amlodipine είναι 8,6. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* είναι περίπου 98%.

#### Μεταβολισμός και απομάκρυνση:

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης από το πλάσμα κυμαίνεται από 35 έως 50 ώρες. Επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται έπειτα από 7-8 συνεχόμενες ημέρες. Η amlodipine μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Περίπου το 60% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται στα ούρα, εκ του οποίου το 10% περίπου αποτελεί αμετάβλητη amlodipine.

Olmesartan medoxomil και amlodipine (δραστικές ουσίες του Orizal)

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών):

Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω):

Σε υπέρτασικούς ασθενείς, η AUC της olmesartan υπό συνθήκες σταθερότητας αυξάνεται κατά περίπου 35% σε ηλικιωμένους (65-75 ετών) και κατά περίπου 44% σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών) συγκριτικά με ομάδες μικρότερων ηλικιών (βλ. ενότητα 4.2). Αυτό μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να σχετίζεται με την ελαττωμένη νεφρική λειτουργία που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δοσολογία για ηλικιωμένους ασθενείς είναι, εντούτοις, η ίδια παρόλο που απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης.

Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα της amlodipine είναι παρόμοιος ανάμεσα σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Η κάθαρση της amlodipine τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αύξηση της AUC και εξάλειψη του χρόνου ημίσειας ζωής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενα για αυτήν την ηλικιακή ομάδα των ασθενών σε αυτή την μελέτη (βλέπε παρ. 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η AUC της olmesartan υπό σταθερές συνθήκες αυξάνεται κατά 62%, 82% και 179% επί ήπιας, μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

Η amlodipine μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Σε ποσοστό 10% η ουσία αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της amlodipine στο πλάσμα δε σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η amlodipine μπορεί να χορηγηθεί στην κανονική δοσολογία. Η amlodipine δεν απομακρύνεται με τη διάλυση.

#### Ηπατική δυσλειτουργία:

Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος οι τιμές της AUC για την olmesartan είναι 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ηπίου και μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, συγκριτικά με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της olmesartan στις 2 ώρες έπειτα από τη λήψη της δόσης σε υγιή άτομα, ασθενείς με ηπίου βαθμού και ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια είναι 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά τη λήψη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια, η μέση AUC της olmesartan είναι επίσης περίπου 65% υψηλότερη συγκριτικά με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  της olmesartan είναι παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιή άτομα. Η olmesartan medoxomil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

Η κάθαρση της amlodipine ελαττώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40%-60% (βλ. ενότητες 4.2, 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας καθεμίας ουσίας δεν αναμένεται επιπλέον τοξικότητα από το συνδυασμό αφού κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς στόχους δηλ. οι νεφροί για την olmesartan medoxomil και η καρδιά για την amlodipine.

Σε μία τρίμηνη μελέτη ελέγχου της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων συνδυασμού olmesartan medoxomil/amlodipine χορηγούμενου από του στόματος σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: ελάττωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα και νεφρικές μεταβολές οι οποίες και οι δύο πιθανώς οφείλονται στην olmesartan medoxomil, μεταβολές στο έντερο (διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου του ειλεού και του κόλου), στα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών φλοιωδών κυττάρων και δημιουργία κενοτοπίων στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού) και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένου οι οποίες είναι δυνατό να προκαλούνται από την amlodipine. Οι μεταβολές αυτές ούτε προκάλεσαν οποιαδήποτε νέα τοξικότητα ούτε επιδείνωσαν κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες εκδηλώσεις τοξικότητας που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε συνεργιστική τοξικολογική δράση.

#### Olmesartan medoxomil (δραστική ουσία του Orizal)

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ποντίκια και σκύλους, η olmesartan medoxomil έδειξε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA: αύξηση των επιπέδων της ουρίας του αίματος (BUN) και της κρεατινίνης, ελάττωση του βάρους της καρδιάς, ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναγεννητικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της olmesartan medoxomil έχουν επίσης παρατηρηθεί σε προκλινικές μελέτες με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA και είναι δυνατό να περιοριστούν με την παράλληλη χορήγηση χλωριούχου νατρίου. Και στα δύο πειραματόζωα διαπιστώθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος καθώς και υπερτροφία/υπερπλασία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής. Οι μεταβολές αυτές που είναι τυπικές εξαιτίας της δράσης των παραγόντων της ομάδας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 η olmesartan medoxomil βρέθηκε να αυξάνει την επίπτωση κερματισμού των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Σε *in vivo*

μελέτες όπου χορηγήθηκε από του στόματος olmesartan medoxomil σε πολύ υψηλές δόσεις μέχρι 2000 mg/kg δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα. Τα στοιχεία του προγράμματος ελέγχου γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολό τους δείχνουν ότι η olmesartan είναι πολύ απίθανο να προκαλέσει τοξική επίδραση στο γονιδιακό υλικό υπό συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η olmesartan medoxomil δεν υπήρξε καρκινογόνος σύμφωνα με μία μελέτη 2 χρόνων σε ποντίκια και το ίδιο διαπιστώθηκε σε εξάμηνες μελέτες καρκινογένεσης σε τρανσγονιδιακά ποντίκια.

Σε μελέτες γεννητικότητας σε ποντίκια, η olmesartan medoxomil δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογενετικής δράσης. Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση του απογόνου ήταν μικρότερη έπειτα από την έκθεση στην olmesartan medoxomil ενώ μετά από έκθεση των θηλυκών κατά το τέλος της κύησης και κατά το θηλασμό, προκλήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η olmesartan medoxomil βρέθηκε να είναι πιο τοξική σε κυοφορούντα κουνέλια σε σχέση με κυοφορούντα ποντίκια, εντούτοις δεν υπήρξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας.

Amlodipine (δραστική ουσία του Orizal)

Προκλινικά στοιχεία δεν έδειξαν να υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο σύμφωνα με τις συνήθεις μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονιδοτοξικότητας και καρκινογενετικότητας. Μελέτες σε πειραματόζωα που αφορούσαν την αναπαραγωγή των ποντικών με υψηλές δόσεις, οδήγησαν σε καθυστέρηση του τοκετού και δυσκολία αυτού ενώ παρατηρήθηκε επηρεασμένη επιβίωση τόσο των εμβρύων όσο και των νεογέννητων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **6.1 Λίστα εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:

Starch, pregelatinised maize

Silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose with colloidal silicon dioxide)

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Επικάλυψη του δισκίου:

Polyvinyl alcohol

Macrogol 3350

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron (III) oxide yellow (E172) (επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/5 mg και 40 mg/10 mg μόνο)

Iron (III) oxide red (E172) (επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Orizal 40 mg/10 mg μόνο)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

#### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Σύσταση και περιεχόμενα της συσκευασίας**

OPA / Aluminium / PVC / Aluminium blister.

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 και 10 x 30 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας με blisters μεμονωμένης δόσης: 10, 50 και 500 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Είναι δυνατό να μη διατίθενται στην κυκλοφορία όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

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

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1, Avenue de la Gare

L- 1611 Luxembourg

*Υπεύθυνος κυκλοφορίας για την Ελλάδα και την Κύπρο:*

MENARINI HELLAS AE

Αν. Δαμβέργη 7,

104 45 Αθήνα

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

Orizal 20 mg/5 mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13403/17-2-2009

Orizal 40 mg/5 mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13405/17-2-2009

Orizal 40 mg/10 mg επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο: 13406/17-2-2009

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

17-2-2009

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

Φεβρουάριος 2011