

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olmedipin 20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Olmedipin 40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Olmedipin 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Olmedipin 20 mg/5 mg:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Olmedipin 20 mg/5 mg περιέχει 1,0 mg (0,04 mmol) νατρίου.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Olmedipin 40 mg/5 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Olmedipin 40 mg/5 mg περιέχει 2,0 mg (0,09 mmol) νατρίου.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Olmedipin 40 mg/10 mg:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Olmedipin 40 mg/10 mg περιέχει 2,0 mg (0,09 mmol) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Olmedipin 20 mg/5 mg: λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου περίπου 7,4 mm και με ανάγλυφα τα διακριτικά «M» στη μία όψη του και «OA1» στην άλλη όψη του.

Olmedipin 40 mg/5 mg: κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου περίπου 9,2 mm και με ανάγλυφα τα διακριτικά «M» στη μία όψη του και «OA2» στην άλλη όψη του.

Olmedipin 40 mg/10 mg: καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου περίπου 9,2 mm και με ανάγλυφα τα διακριτικά «M» στη μία όψη του και «OA3» στην άλλη όψη του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Olmedipin ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη, ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Olmedipin είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Το Olmedipin 20 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή 5 mg αμλοδιπίνης, ως μονοθεραπεία.

Το Olmedipin 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Olmedipin 20 mg/5 mg.

Το Olmedipin 40 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Olmedipin 40 mg/5 mg.

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

Για μεγαλύτερη ευκολία, οι ασθενείς που λαμβάνουν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη, ως ξεχωριστά δισκία, θα μπορούσαν να αλλάξουν τη θεραπεία τους σε δισκία Olmedipin που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των επιμέρους συστατικών.

Το Olmedipin λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω)

Σε γενικές γραμμές, δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνει χώρα με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν απαιτείται τιτλοποίηση ως τη μέγιστη δόση των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ημερησίως, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η αρτηριακή πίεση.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει σχετική εμπειρία με την

μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις δοσολογίας. Επομένως, το Olmedipin θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμλοδιπίνης δεν έχουν μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Η χρήση του Olmedipin αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, τα διϋδροπυριδινικά παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Olmedipin με προϊόντα που περιέχουν αλσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη, το Olmedipin επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- σοβαρή υπόταση.
- καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (π.χ. σοβαρού βαθμού στένωση αορτής).
- αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακής ανεπάρκειας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με υπογκαιμία ή έλλειψη νατρίου:

Είναι δυνατό να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, σε ασθενείς με υπογκαιμία και/ή έλλειψη νατρίου, λόγω εντατικής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού άλατος, διάρροιας ή εμέτου, ιδιαίτερα έπειτα από την πρώτη δόση. Συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν τη χορήγηση του Olmedipin ή προσεκτική 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 σοβαρή 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 μονήρους λειτουργούντος νεφρού λάβουν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Olmedipin χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης. Η χρήση του Olmedipin δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης <12 mL/min).

Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτασίνης – Αλδοστερόνης μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Αν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και ο ασθενής να υπόκειται σε συχνή και στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, έχουν αυξημένη η έκθεση στην αμλοδιπίνη και την μεδοξομικική ολμεσαρτάνη (βλ. παράγραφο 5.2). Όταν το Olmedipin χορηγείται σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, η δόση της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και να χρησιμοποιείται με προσοχή, τόσο στην έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Η χρήση του Olmedipin σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπερκαλιαιμία:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αναστολείς ΜΕΑ, ενδέχεται να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά αν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (ηπαρίνη κλπ) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

Λίθιο:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η ταυτόχρονη χρήση του Olmedipin με λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5.).

Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια:

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

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό σε γενικές γραμμές δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Olmedipin σε αυτούς τους ασθενείς.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ενδέχεται να εμφανιστούν 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 της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με την αμλοδιπίνη, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίων III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν υψηλότερη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας.

Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, που πιθανόν προκλήθηκε από μια τοπική καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Ατροφία των λαχνών έχει συχνά φανεί σε βιοψίες εντέρου των ασθενών. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, και απουσία άλλης εμφανούς αιτιολογίας, η αγωγή με ολμεσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και δε θα πρέπει να γίνεται επανέναρξη. Εάν η διάρροια δε βελτιωθεί εντός μίας εβδομάδας από τη διακοπή, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμβουλής και άλλου ειδικού (π.χ. ενός γαστρεντερολόγου).

Φυλετικές διαφορές:

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση του Olmedipin μπορεί να είναι κατά τι μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι:

Η αύξηση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση:

Η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, οι οποίες έχουν εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, αν απαιτείται, να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λοιπά:

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική νόσο των εγκεφαλικών αγγείων μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης:

Να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συγχορήγηση:

Άλλοι αντυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντυπερτασική δράση του Olmedipin μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. α-αποκλειστές, διουρητικά).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το συστατικό μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, που περιέχεται στο Olmedipin:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Αναστολείς ΜΕΑ, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνη:

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως υπόταση, υπερκαλιαμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα, ο οποίος επιδρά στο ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:

Η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) είναι δυνατό να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4). Αν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με το Olmedipin, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό.

Λίθιο:

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπανίως με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων του λιθίου στον ορό, καθώς και τοξικότητα. Επομένως, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Olmedipin και του λιθίου (βλ. παράγραφο 4.4). Αν η συγχορήγηση του Olmedipin και του λιθίου κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, του ακετυλοσαλυκυλικού οξέος (>3g/ημέρα) και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όταν χορηγούνται αναστολείς της αγγειοτασίνης II παράλληλα με ΜΣΑΦ, είναι δυνατό να ελαττωθεί το αντυπερτασικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό. Επομένως, κατά την έναρξη τέτοιας συγχορηγούμενης θεραπείας συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων υδροχλωρικής κολεσεβελάμης μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει το χρόνο ημίσειας ζωής της ($t_{1/2}$). Χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιπλέον πληροφορίες

Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Η συγχορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο παραγόντων, σε υγιή άτομα.

Η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου P450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική δράση στο κυτόχρωμα P450 των επίμυων. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη που περιέχεται στο Olmedipin:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη:

Αναστολείς του CYP3A4:

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια, όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική έκφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης. Συνιστάται στενή παρατήρηση των ασθενών και προσαρμογή της δόσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4:

Κατά τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλουν. Συνεπώς, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναρρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά από την ταυτόχρονη αγωγή, ιδιαίτερα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*).

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες αντιυπερτασικές επιδράσεις.

Δαντρολένιο (έγχυση): Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στην αντίστοιχη δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, ή της βαρφαρίνης.

Σιμβαστατίνη:

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε μια αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη συγκριτικά με τη σιμβαστατίνη, ως μονοθεραπεία. Απαιτείται περιορισμός στη δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

Τακρόλιμους:

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με την αμλοδιπίνη, όμως ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Για την αποφυγή τοξικότητας λόγω του τακρόλιμους, κατά τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους εάν απαιτείται.

Κυκλοσπορίνη:

Σε μία προοπτική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, παρατηρήθηκε μέση αύξηση 40% στα κατώτερα επίπεδα της κυκλοσπορίνης κατά την ταυτόχρονη χρήση με αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση του Olmedipin με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα κατώτερα επίπεδα της κυκλοσπορίνης κατά τη συγχορήγηση και η δόση της κυκλοσπορίνης να μειώνεται όπως κρίνεται αναγκαίο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.3)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης σε εγκύους ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένα, εντούτοις, μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία των φαρμάκων. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί η κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, αν είναι απαραίτητο, να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, συνιστάται να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη

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

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

Θηλασμός

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα των επιμυων που θηλάζουν. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν η ολμεσαρτάνη περνά στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αναλογία της μητρικής δόσης που έλαβαν τα βρέφη εκτιμάται με ενδοτεταρτημόριο εύρος 3 έως 7% και μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Olmedipin δεν συνιστάται και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σε επίμυες, βρέθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στην γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Olmedipin μπορεί να έχει ήπια ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης είναι περιφερικό οίδημα (11,3%), κεφαλαλγία (5,3%) και ζάλη (4,5%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις επί μέρους δραστικές ουσίες, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφαλείας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

--	--	--

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Συνδυασμός Ολμεσαρτάνης /Αμλοδιπίνης	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση/ Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Σπάνιες		Πολύ σπάνιες
	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνές	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες
	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία		Συχνές	
	Υπερουριχαιμία		Συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές
	Αϋπνία			Όχι συχνές
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές
	Γενετήσια ορμή μειωμένη	Όχι συχνές		
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)			Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσγευσία			Όχι συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Υπέρτονια			Πολύ σπάνιες
	Υπαισθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Λήθαργος	Όχι συχνές		
	Παραίσθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές		
	Διαταραχή ύπνου			Όχι συχνές
	Υπνηλία			Συχνές
	Συγκοπή	Σπάνιες		Όχι συχνές
	Τρόμος			Όχι συχνές
	Εξωπυραμидική διαταραχή			Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)			Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές			Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Καρδιακές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπ.

διαταραχές				επιδείνωσης της στηθάγχης)
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		Συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		
	Έξαψη	Σπάνιες		Συχνές
	Αγγειίτιδα			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	Όχι συχνές		Συχνές
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Ρινίτιδα		Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)			Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές		
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	
	Ξηροστομία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Υπερπλασία των ούλων			Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές		
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (ως επί το πλείστον συνάδει με χολόσταση)
	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Ίκτερος			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του	Αλωπεκία			Όχι συχνές
	Αγγειονευρωτικό οίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες

υποδόριου ιστού	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνές
	Φωτοευαισθησία			Πολύ σπάνιες
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Δυσχρωματισμός δέρματος			Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Μη γνωστές
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οίδημα αστραγάλου			Συχνές
	Αρθραλγία			Όχι συχνές
	Αρθρίτιδα		Συχνές	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Άλγος άκρου	Όχι συχνές		
	Σκελετικός πόνος		Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Αιματουρία		Συχνές	
	Αυξημένη συχνότητα ούρησης			Όχι συχνές
	Διαταραχή ούρησης			Όχι συχνές
	Νυκτουρία			Όχι συχνές
	Συχνουρία	Όχι συχνές		
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Ουρολοίμωξη		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία /ανικανότητα	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Γριπώδης συνδρομή		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Κακουχία		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα	Συχνές		Πολύ συχνές
	Άλγος		Συχνές	Όχι συχνές

	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Ζυμώδες οίδημα	Συχνές		
Εργαστηριακές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
	Ουρία αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Γάμμα γλουταμυλική τρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Σωματικό βάρος μειωμένο			Όχι συχνές
	Σωματικό βάρος αυξημένο			Όχι συχνές

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομυόλυσης σε χρονική συσχέτιση με την πρόσληψη των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Μεμονωμένα περιστατικά εξωπυραμидικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Θα μπορούσε να παρουσιαστεί βραδυκαρδία εάν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού). Υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη αναμένεται να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση.

Αντιμετώπιση

Αν η λήψη είναι πρόσφατη, μπορεί να εξεταστεί η επιλογή της γαστρικής πλύσης. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα άμεσα ή μέχρι και 2 ώρες μετά την κατάποση της αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι ελαττώνει ουσιαστικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης.

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής και πνευμονικής λειτουργίας, ανύψωση των κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στην απέκκριση ούρων. 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 στην αναστροφή των επιδράσεων από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου.

Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανόνα οφελήσει. Η ικανότητα διύλισης της ολμεσαρτάνης δεν είναι γνωστή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB02.

Μηχανισμός δράσης

Το Olmedipin αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, της φαινυλοσουλφονικής αμλοδιπίνης. Ο συνδυασμός αυτών των δύο δραστικών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/ αμλοδιπίνη

Σύμφωνα με μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.940 ασθενείς (71% Καυκάσιοι και 29% μη Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με οποιαδήποτε συνδυασμένη δόση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις αντίστοιχες επιμέρους ουσίες, 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).

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 2,5/1,7 mmHg συγκριτικά με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg. Παρομοίως, ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης 40 mg/10 mg ελάττωσε τη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 4,7/3,5 mmHg συγκριτικά με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg.

Οι ποσοστιαίες αναλογίες των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη ο 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 συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg και 40 mg/10 mg, αντίστοιχα.

Σε γενικές γραμμές, το μέγιστο αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής δράσης του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης επετεύχθη κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μια δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης της αμλοδιπίνης στη θεραπεία Καυκάσιων ασθενών, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

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

Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο 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

μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

Σε μία επιπλέον μελέτη αξιολογήθηκε η προσθήκη διαφόρων δόσεων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε Καυκάσιους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά έπειτα από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg αμλοδιπίνης.

Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 5 mg αμλοδιπίνης, η συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/ διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο 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 αμλοδιπίνης ως μονοθεραπεία, 53,5% για το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg και 50,5% για το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg.

Δεν είναι διαθέσιμα τυχαιοποιημένα στοιχεία από ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που να συγκρίνουν τη χρήση της μέσης δόσης της συνδυασμένης θεραπείας του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης έναντι της τιτλοποίησης στη μεγαλύτερη δόση της μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη ή ολμεσαρτάνη.

Οι τρεις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, επιβεβαίωσαν ότι η αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης χορηγούμενου άπαξ ημερησίως διατηρούνταν κατά το μεσοδιάστημα των 24 ωρών μέχρι την επόμενη λήψη του φαρμάκου, με λόγο ύφεσης – αιχμής από 71% μέχρι 82% για τη συστολική και διαστολική απόκριση και με την 24ωρη αποτελεσματικότητα να επιβεβαιώνεται μέσω της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

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

Σε δύο ανοικτές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες επέκτασης, η διατήρηση της αποτελεσματικότητας με χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg αποδείχθηκε μετά από ένα χρόνο θεραπείας στο 49-67% των ασθενών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Το συστατικό μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη του Olmedipin είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 1 (AT₁) της αγγειοτασίνης II. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την ολμεσαρτάνη. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη 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 της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση και την δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT₁ σε ιστούς, περιλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT₁) της αγγειοτασίνης II από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, ενώ ελαττώνονται μερικώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος.

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης,

ταχυφλαξίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Μετά την άπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 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 ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης.

Με τη συνεχιζόμενη θεραπεία, η μέγιστη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται σε 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

Η επίδραση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στη θνητότητα και τη νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

Η τυχαίοποιημένη μελέτη «*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*» (ROADMAP) σε 4.447 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με φυσιολογική λευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε κατά πόσο η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου για το χρόνο έναρξης μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές στην αρτηριακή ίεση, η μείωση αυτού του κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. 8,2% (178 από 2.160) των ασθενών στην ομάδα της ολμεσαρτάνης και 9,8% (210 από 2.139) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέπτυξαν μικρολευκωματινουρία.

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, εμφανίστηκαν καρδιαγγειακά συμβάματα σε 96 ασθενείς (4,3%) με ολμεσαρτάνη και σε 94 ασθενείς (4,2%) με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν υψηλότερη με ολμεσαρτάνη συγκριτικά με την θεραπεία με εικονικό φάρμακο (15 ασθενείς (0,7%) έναντι 3 ασθενών (0,1%)), παρά τα παρόμοια ποσοστά για μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (14 ασθενείς (0,6%) έναντι 8 ασθενών (0,4%)), μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (17 ασθενείς (0,8%) έναντι 26 ασθενών (1,2%)) και μη καρδιαγγειακή θνητότητα (11 ασθενείς (0,5%) έναντι 12 ασθενών (0,5%)). Η συνολική θνητότητα με ολμεσαρτάνη ήταν αριθμητικά αυξημένη (26 ασθενείς (1,2%) έναντι 15 ασθενών (0,7%)), η οποία οφείλονταν κυρίως σε ένα υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η δοκιμή «*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*» (ORIENT) διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης σε νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 577 τυχαίοποιημένους Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,1 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων ΜΕΑ.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας) εμφανίστηκε σε 116 ασθενείς στην ομάδα της ολμεσαρτάνης (41,1%) και σε 129 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 έως 1,24), $p = 0,791$). Το δευτερεύον σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 40 ασθενείς υπό αγωγή με ολμεσαρτάνη (14,2%) και σε 53 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 ασθενείς (3,5%) που λάμβαναν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, με συνολική θνητότητα 19 (6,7%) έναντι 20

(7,0%), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 8 (2,8%) έναντι 11 (3,9%) και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου 3 (1,1%) έναντι 7 (2,5%), αντίστοιχα.

Αμλοδιπίνη

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

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανάκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης, μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

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

Σε μελέτες αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε κλινικές μελέτες που βασίζονται σε δοκιμασίες άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σταδίου II-IV κατά NYHA, η αμλοδιπίνη διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί καμία κλινική επιδείνωση, όπως αξιολογήθηκε με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE), που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA, υπό θεραπεία με διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνητότητας ή συνδυασμένη θνητότητα και νοσηρότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της αμλοδιπίνης (PRAISE – 2) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σταδίου III και IV κατά NYHA, χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα. Στον ίδιο αυτό πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος, παρά τη μη σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη καρδιακής προσβολής (ALLHAT)

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται «*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*» (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ), ως θεραπείες πρώτης γραμμής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό, χλωροθαλιδόνη 12,5-

25 mg/ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια κατά μέσο όρο. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, περιλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (περισσότερο από 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή ταυτοποίηση άλλης μορφής αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (σύνολο 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), ενεργό κάπνισμα (21,9%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με βάση την αμιλοδιπίνη και της θεραπείας με βάση τη χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, η επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της αμιλοδιπίνης συγκριτικά με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμιλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Λοιπές πληροφορίες

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

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που συνοδεύονταν από διαγνωσμένη βλάβη τελικών οργάνων. Η VA NEPHRON-D ήταν μια μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ευεργετική επίδραση στη νεφρική και/ή καρδιαγγειακή έκβαση και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και με άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

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

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος προσθήκης αλισκιρένης σε μια καθιερωμένη θεραπεία ενός αναστολέα MEA ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη / αμιλοδιπίνη

Έπειτα από την από στόματος λήψη του συνδυασμού μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης / αμιλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης και της αμιλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1,5-2 ώρες και 6-8 ώρες, αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών

του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / αμλοδιπίνης είναι ισοδύναμα με το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης, έπειτα από τη λήψη κάθε μίας ουσίας ως ξεχωριστό δισκίο. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης του Olmedipin.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Απορρόφηση και κατανομή

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την ολμεσαρτάνη, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησης της από το γαστρεντερικό σωλήνα. Καμία ποσότητα αυτούσιας μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή ανέπαφης πλευρικής αλύσου μεδοξομίλης δεν έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης χορηγούμενης στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και οι συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνονται σχεδόν γραμμικά σε σχέση με άπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι περίπου 80 mg.

Η λήψη τροφής έχει ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και ως εκ τούτου η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης που να σχετίζονται με το φύλο.

Η ολμεσαρτάνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), αλλά η δυνατότητα για κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης της δέσμευσης πρωτεϊνών, μεταξύ της ολμεσαρτάνης και άλλων με έντονο βαθμό δέσμευσης συγχορηγούμενων δραστικών ουσιών είναι χαμηλή (όπως επιβεβαιώνεται από την έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και της βαρφαρίνης). Η δέσμευση της ολμεσαρτάνης με τα αιμοσφαίρια είναι ασήμαντη. Ο μέσος όγκος κατανομής έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/ώρα (CV 19%) και ήταν σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/ώρα). Μετά από άπαξ από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με ^{14}C δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, 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 στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η ολμεσαρτάνη που απορροφάται αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%), όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντερο-ηπατική ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης είναι ελάχιστη. Καθώς ένα μεγάλο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της ολμεσαρτάνης ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Σταθερή συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες δόσεις και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και είναι ανεξάρτητη από τη δόση.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 3750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα, οδήγησε σε μείωση της C_{max} και της AUC της ολμεσαρτάνης κατά 28% και 39%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις (μείωση στη C_{max} και AUC 4%

και 15%, αντίστοιχα), όταν χορηγήθηκε μεδοξομλική ολμεσαρτάνη 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Η ημιπερίοδος αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50 – 52%, ανεξάρτητα από το αν χορηγούνταν ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από στόματος, η αμλοδιπίνη απορροφάται ικανοποιητικά και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα μεταξύ 6-12 ωρών από τη χορήγησή του. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η απορρόφηση της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ προς αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό τη μορφή του αρχικού μορίου και 60% υπό τη μορφή μεταβολιτών.

Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών):

Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω):

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας \geq 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεότερων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). Αυτό μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένους ασθενείς είναι, εντούτοις, το ίδιο παρόλο που απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης.

Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να είναι μικρότερη με αποτέλεσμα αυξήσεις τόσο της AUC όσο και του χρόνου ημιζωής της αποβολής. Οι αυξήσεις της AUC και του χρόνου ημιζωής της αποβολής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση ολμεσαρτάνης από του στόματος, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της ολμεσαρτάνης 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιή άτομα, και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34 και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι περίπου 65% υψηλότερη από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι μέσες τιμές C_{max} της ολμεσαρτάνης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης ελαττώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40% - 60% (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας κάθε μίας ουσίας, δεν αναμένεται επιδείνωση της τοξικότητας από τον συνδυασμό, αφού κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς στόχους, δηλ., οι νεφροί για την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και η καρδιά για την αμλοδιπίνη.

Σε μία τρίμηνη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης χορηγούμενου από του στόματος σε επίμυες, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: ελάττωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα στο αίμα και μεταβολές σχετικές με τους νεφρούς, που και οι δύο θα μπορούσαν να οφείλονται στη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αλλοιώσεις στο έντερο (διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου του ειλεού και του κόλου), στα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών φλοιωδών κυττάρων και δημιουργία κενотоπίων στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού) και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένου, οι οποίες ενδέχεται να προκαλούνται από την αμλοδιπίνη. 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 συνεργική τοξικολογική επίδραση.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των AT_1 υποδοχέων και με αναστολείς MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη, μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των AT_1 υποδοχέων και αναστολέων MEA και μπορούν να ελαττωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα χλωριούχου νατρίου. Και στα δύο είδη πειραματόζωων, παρατηρήθηκε αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών. Αυτές οι μεταβολές, οι οποίες είναι τυπικές της επίδρασης των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των AT_1 υποδοχέων, φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Όπως και οι άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων AT_1 , η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει την επίπτωση της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις σε *in vivo* μελέτες με τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε πολύ μεγάλες δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Τα συνολικά δεδομένα εμπειριστατικών δοκιμών γονοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος, στους επίμυες βάσει μίας μελέτης διάρκειας 2 ετών, ή στους μύες βάσει δύο μελετών καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση των επιγόνων μειώθηκε μετά την έκθεση στη μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη και παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία. Όπως και οι άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη φαίνεται ότι είναι περισσότερο τοξική σε κυοφορούντες κονίκλους από ότι σε κυοφορούντες επίμυες, ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

Αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, με βάση τα mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του νεογνού.

Διαταραχή γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση, βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, όμοια, και για τους επίμυες διπλάσια* της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Οι μελέτες μεταλλαξιγένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαλτόζη
Μαννιτόλη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες (blisters)

2 χρόνια

Φιάλες

2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 100 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλες (blisters) με αφυγραντικό

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Κυψέλες (blisters) χωρίς αφυγραντικό

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φιάλες

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) φύλλου αλουμινίου των 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για το Olmedipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες κυψέλης (blister) φύλλου αλουμινίου (με επίστρωση αφυγραντικού) των 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για το Olmedipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες φιάλης HDPE των 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για το Olmedipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες φιάλης HDPE (με ενσωματωμένο αφυγραντικό) των 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για το Olmedipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

MYLAN S.A.S, 117 Allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Ελλάδα, Τηλ: 210-99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20 mg/5 mg: 21212/17/07-02-2019

40 mg/5 mg: 96073/16/07-02-2019

40 mg/10 mg: 88556/16/07-02-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ