

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olmesartan/Vocate 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olmesartan/Vocate 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olmesartan/Vocate 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης

Έκδοχα με γνωστή δράση

Olmesartan/Vocate 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75,41 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Olmesartan/Vocate 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150,82 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Olmesartan/Vocate 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 301,65 mg λακτόζη μονοϋδρική.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα Olmesartan/Vocate 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά με το 476 στη μία πλευρά, με χαρακτηριστική οσμή και περίπου 6,3mm διάμετρο.

Τα Olmesartan/Vocate 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά με το 437 στη μία πλευρά, με χαρακτηριστική οσμή και περίπου 8,6mm διάμετρο.

Τα Olmesartan/Vocate 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, οβάλ με το 438 στη μία πλευρά με χαρακτηριστική οσμή, περίπου 15,3mm διάμετρο στο μήκος και 7,2mm στο πλάτος.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Θεραπεία της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

## Δοσολογία

### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη αρχική δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αυτή τη δόση, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί στη βέλτιστη δόση των 20 mg μία φορά την ημέρα. Εάν απαιτείται επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί μέχρι το μέγιστο των 40 mg την ημέρα ή να προστεθεί θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης εμφανίζεται σε σημαντικό βαθμό μέσα σε 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και είναι μέγιστο εντός περίπου 8 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν εξετάζεται η αλλαγή του δοσολογικού σχήματος για κάθε ασθενή.

### *Ηλικιωμένοι (65 ετών ή άνω)*

Γενικά, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους (βλέπε παρακάτω για συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία). Εάν χρειάζεται προοδευτική αύξηση της δόσης στην μέγιστη των 40 mg ημερησίως, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60 mL/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δόσεις σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η χρήση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) δεν συνιστάται, καθώς υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μία αρχική δόση των 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που ήδη λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς η χρήση της δε συνιστάται σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 4.3).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Παιδιά και έφηβοι, ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών:

Η συνιστώμενη αρχική δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε παιδιά, ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών είναι 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, μία φορά ημερησίως. Σε παιδιά, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με αυτή τη δόση, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί σε 20 mg, μία φορά ημερησίως. Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, σε παιδιά με βάρος σώματος  $\geq 35$  kg, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 40 mg. Σε παιδιά με βάρος σώματος < 35 kg, η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Άλλος παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε παιδιά, ηλικίας 1 έως 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους, για λόγους ασφάλειας και λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### Τρόπος χορήγησης

Για την καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς, συνιστάται τα δισκία Olmesartan/Vocate να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς φαγητό, για παράδειγμα την ώρα του πρωινού γεύματος. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο δε θα πρέπει να μασάται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

Απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση Olmesartan/Vocate με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

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

#### **Μείωση του ενδαγγειακού όγκου:**

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο και/ή νάτριο, λόγω ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Τέτοιες καταστάσεις θα πρέπει να διορθωθούν πριν την χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

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

Σε ασθενείς, στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί με χορήγηση Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) II.

#### **Νεφραγγειακή υπέρταση:**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας προς τον μοναδικό λειτουργούντα νεφρό, χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

#### **Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:**

Όταν η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη χορηγείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης.

Η χρήση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/λεπτό).

#### **Ηπατική δυσλειτουργία:**

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και γι' αυτό η χρήση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2 για συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία).

#### **Υπερκαλιαιμία:**

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

Ο κίνδυνος πρόκλησης υπερκαλιαιμίας, που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος, αυξάνεται σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που βρίσκονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με παρεμπόδιοντα συμβάντα.

Πριν εξεταστεί η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου και να εξεταστούν άλλες εναλλακτικές. (βλέπε επίσης παρακάτω, παράγραφο «**Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)**»).

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για υπερκαλιαιμία είναι:

- Διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (> 70 ετών)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και/ή συμπληρώματα καλίου. Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία: υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς MEA, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (περιλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη.
- Παρεμπόδιοντα συμβάντα, και συγκεκριμένα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. μολυσματικές ασθένειες), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομύλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **Λίθιο:**

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ο συνδυασμός λιθίου και μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

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

#### **Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:**

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

#### **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 ασθενών. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη και απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ολμεσαρτάνη αμέσως και δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη διακοπή, θα πρέπει να ληφθεί περαιτέρω συμβουλή από ειδικό (π.χ. έναν γαστρεντερολόγο).

#### **Φυλετικές διαφορές:**

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι κάπως μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω της συχνότερης παρουσίας χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

#### **Εγκυμοσύνη:**

Δεν πρέπει να ξεκινάει η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, 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 σταματήσει αμέσως, και, αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### **Παιδιατρικός Πληθυσμός:**

Το Olmesartan/Vocate δε συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους λόγω έλλειψης εμπειρίας.

#### **Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS):**

Έχει αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, 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 RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλέπε 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.

Δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

#### **Άλλα:**

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

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

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

### **Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στην μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη**

#### *Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα:*

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

#### *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 (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, υπερκαλιαίμια και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα επίδρασης RAAS (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### *Συμπληρώματα καλίου και καλιοσυντηρητικά διουρητικά:*

Με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.

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

Τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δοσολογία > 3 g/ημέρα και επίσης των αναστολέων COX-2) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II μπορεί να δράσουν συνεργικά μειώνοντας τη σπειραματική διήθηση. Ο κίνδυνος από την ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ και ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II είναι η εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς επίσης και τακτική ενυδάτωση του ασθενή.

Επιπλέον ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II προκαλώντας μερική απώλεια της αποτελεσματικότητας.

#### *Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη υδροχλωρική και της ολμεσαρτάνης μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της ( $t_{1/2}$ ). Η 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 (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Άλλες ουσίες:*

Μετά από θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου μαγνησίου) παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης.

Συγχορήγηση βαρφαρίνης και διγοξίνης δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης.

### **Επιδράσεις της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε άλλα φάρμακα**

#### *Λίθιο:*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II.

Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και λιθίου (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### *Άλλες ουσίες:*

Ουσίες, οι οποίες έχουν μελετηθεί σε ειδικές κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές περιλαμβάνουν βαρφαρίνη, διγοξίνη, ένα αντιόξινο (υδροξείδιο αργιλίου μαγνησίου), υδροχλωροθειαζίδη και πραβαστατίνη.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις και η μεδοξομική ολμεσαρτάνη συγκεκριμένα δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

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 επίδραση στη δραστηριότητα του P450 κυτοχρώματος των επίμυων.

Επομένως, δεν έχουν διεξαχθεί *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης με γνωστούς αναστολείς και επαγωγείς του ενζύμου P450 κυτοχρώματος και δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω αναφερόμενα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός:**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δεν είναι γνωστό εάν οι αλληλεπιδράσεις σε παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι συμπερασματικά, εντούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. *Ενώ* δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, 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 σταματήσει αμέσως, και, αν είναι απαραίτητο, να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και την νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε επίσης 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, πρέπει να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Τα βρέφη των οποίων η μητέρα τους λάμβανε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Θηλασμός

Η ολμεσαρτάνη αποβάλλεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον

αφορά τη χρήση του Olmesartan/Vocate κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Olmesartan/Vocate δεν συνιστάται, και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

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

Το Olmesartan/Vocate έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη ή κόπωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Olmesartan/Vocate είναι κεφαλαλγία (7,7%), συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της γρίπης (4,0%) και ζάλη (3,7%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία σχετιζόταν αναμφίβολα με την θεραπεία, ήταν ζάλη (συχνότητα εμφάνισης 2,5% με την μεδοξομικική ολμεσαρτάνη και 0,9% με το εικονικό φάρμακο).

Η συχνότητα εμφάνισης υπερτριγλυκεριδαιμίας (2,0% έναντι 1,1%) και αύξησης της κρεατινοφωσφοκινάσης (1,3% έναντι 0,7%) ήταν λίγο μεγαλύτερη με την μεδοξομικική ολμεσαρτάνη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του Olmesartan/Vocate σε κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Οι παρακάτω ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση των συχνοτήτων 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 ( $< 1/10.000$ ).

| Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA                             | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα |
|--|------------------------|-----------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Θρομβοπενία            | Όχι συχνή |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                 | Αναφυλακτική αντίδραση | Όχι συχνή |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης               | Υπερτριγλυκεριδαιμία   | Συχνή     |
|  | Υπερουριχαιμία         | Συχνή     |
|  | Υπερκαλιαιμία          | Σπάνια    |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                       | Ζάλη                   | Συχνή     |
|  | Κεφαλαλγία             | Συχνή     |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                   | Τίγγος                 | Όχι συχνή |
| Καρδιακές διαταραχές                                     | Στηθάγχη               | Όχι συχνή |
| Αγγειακές διαταραχές                                     | Υπόταση                | Σπάνια    |
| Διαταραχές του αναπνευστικού                             | Βρογχίτιδα             | Συχνή     |



|  |  |             |
|--|--|-------------|
| συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου                      | Φαρυγγίτιδα  | Συχνή       |
|  | Βήχας  | Συχνή       |
|  | Ρινίτιδα   | Συχνή       |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                    | Γαστρεντερίτιδα                                      | Συχνή       |
|  | Διάρροια   | Συχνή       |
|  | Κοιλιακό άλγος                                       | Συχνή       |
|  | Ναυτία   | Συχνή       |
|  | Δυσπεψία   | Συχνή       |
|  | Έμετος   | Όχι συχνή   |
|  | Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Εξάνθημα   | Όχι συχνή   |
|  | Αλλεργική δερματίτιδα                                | Όχι συχνή   |
|  | Κνίδωση  | Όχι συχνή   |
|  | Εξάνθημα   | Όχι συχνή   |
|  | Κνησμός  | Όχι συχνή   |
|  | Αγγειοοίδημα   | Σπάνια      |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθρίτιδα  | Συχνή       |
|  | Οσφυαλγία  | Συχνή       |
|  | Σκελετικός πόνος                                     | Συχνή       |
|  | Μυαλγία  | Όχι συχνή   |
|  | Μυϊκός σπασμός                                       | Σπάνια      |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                     | Αιματουρία   | Συχνή       |
|  | Ουρολοίμωξη  | Συχνή       |
|  | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια                             | Σπάνια      |
|  | Νεφρική ανεπάρκεια                                   | Σπάνια      |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης            | Άλγος  | Συχνή       |
|  | Θωρακικό άλγος                                       | Συχνή       |
|  | Περιφερικό οίδημα                                    | Συχνή       |
|  | Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της γρίπης             | Συχνή       |
|  | Κόπωση   | Συχνή       |
|  | Οίδημα προσώπου                                      | Όχι συχνή   |
|  | Εξασθένιση   | Όχι συχνή   |
|  | Αίσθημα κακουχίας                                    | Όχι συχνή   |
|  | Λήθαργος   | Σπάνια      |
| Παρακλινικές εξετάσεις   | Ηπατικά ένζυμα αυξημένα                              | Συχνή       |
|  | Ουρία αίματος αυξημένη                               | Συχνή       |
|  | Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη                 | Συχνή       |
|  | Κρεατινίνη αίματος αυξημένη                          | Σπάνια      |

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με την πρόσληψη των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

## Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)*

Στους ηλικιωμένους, η συχνότητα εμφάνισης υπότασης αυξάνεται ελαφρώς από σπάνια σε όχι συχνή.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης μελετήθηκε σε 361 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 1-17 ετών, κατά τη διάρκεια 2 κλινικών μελετών. Ενώ η φύση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων, η συχνότητα των παρακάτω είναι υψηλότερη στα παιδιά:

- Η επίσταξη είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε παιδιά (δηλ.,  $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), η οποία δεν έχει αναφερθεί στους ενήλικες.

- Κατά τη διάρκεια των 3 εβδομάδων διπλά τυφλής μελέτης, η συχνότητα εμφάνισης ζάλης και κεφαλαλγίας σχετιζόμενων με τη θεραπεία σχεδόν διπλασιάστηκαν σε παιδιά ηλικίας 6-17 ετών στην ομάδα της υψηλής δόσης μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την μεδοξομικική ολμεσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν διαφέρει σημαντικά από το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες.

### 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:

#### **Ελλάδα**

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**

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Το πιθανότερο αποτέλεσμα της υπερδοσολογίας είναι η υπόταση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να εφαρμόζεται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την δυνατότητα αποβολής της ολμεσαρτάνης μέσω αιμοδιύλισης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, κωδικός ATC: C09C A 08.

Μηχανισμός δράσης / Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δρών από του στόματος, εκλεκτικός, ανταγωνιστής του υποδοχέα (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτασίνης II. Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II, μέσω του υποδοχέα AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό της σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT<sub>1</sub>) της αγγειοτασίνης II έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και της συγκέντρωσης της αγγειοτασίνης I και II στο πλάσμα και κάποια ελάττωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Η αγγειοτασίνη II είναι η πρωτογενής αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης μέσω του τύπου I (AT<sub>1</sub>) υποδοχέα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις υπότασης με την πρώτη δόση, ταχυφλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή φαινομένου υποτροπής της υπέρτασης μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Η χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά την ημέρα παρέχει αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, για όλο το 24ωρο. Η χορήγηση μίας άπαξ δόσης ημερησίως επιφέρει την ίδια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όπως και η χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δοσολογίας διηρημένης σε δύο δόσεις.

Με συνεχή θεραπεία, οι μέγιστες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνονται μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό της μείωσης της πίεσης του αίματος παρατηρείται ήδη μετά από 2 βδομάδες θεραπείας. Όταν χρησιμοποιείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται επιπρόσθετη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και η συγχορήγηση είναι καλά ανεκτή.

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

Η μελέτη «*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*» (ROADMAP) σε 4.447 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με νορμολευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε κατά πόσο η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την έναρξη 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 MEA ή AYA.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στο χρόνο έναρξης μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές στην Αρτηριακή Πίεση η μείωση 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 οφειλόταν κυρίως σε έναν υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μελέτη «*Olmесartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*» (ORIENT) ερευνήσε τις επιπτώσεις της ολμεσαρτάνης σε νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε 577 τυχαιοποιημένους 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 των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των 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.

#### Άλλες 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 ΜΕΑ 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 συνοδευόταν από διεγνωσμένη 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. Δεδομένου των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και με άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου, οι αναστολείς ΜΕΑ 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 ΜΕΑ 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 νωρίς 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.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αντιυπερτασική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στον παιδιατρικό πληθυσμό αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

σε 302 υπερτασικούς ασθενείς, ηλικίας 6 έως 17 ετών. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από μια ομάδα 112 ασθενών της μαύρης φυλής και μιας μικτής φυλετικής ομάδας 190 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και 38 ασθενών της μαύρης φυλής. Η αιτιολογία της υπέρτασης ήταν κυρίως ιδιοπαθής υπέρταση (87% της ομάδας της μαύρης φυλής και 67% της μικτής ομάδας). Οι ασθενείς που ζύγιζαν 20 έως <35 kg τυχαιοποιήθηκαν σε 2,5 mg (χαμηλή δόση) ή 20 mg (υψηλή δόση) μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως και οι ασθενείς που ζύγιζαν  $\geq 35$  kg τυχαιοποιήθηκαν σε 5mg (χαμηλή δόση) ή 40 mg (υψηλή δόση) μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση με έναν προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος, δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, τόσο σε χαμηλές όσο και υψηλές δόσεις μείωσε σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 6,6 και 11,9 mmHg σε σχέση με την πίεση κατά την εισαγωγή στη μελέτη, αντίστοιχα. Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων τυχαιοποιημένης φάσης απόσυρσης, σύμφωνα με την οποία τόσο η μέση συστολική όσο και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση έδειξαν μια στατιστικά σημαντική ανάκαμψη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της ολμεσαρτάνης. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική και στις δύο ομάδες παιδιατρικών ασθενών με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπέρταση. Όπως παρατηρήθηκε σε ενήλικες πληθυσμούς, οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν μικρότερες σε ασθενείς της μαύρης φυλής.

Στην ίδια μελέτη, 59 ασθενείς ηλικίας 1 έως 5 ετών που ζύγιζαν  $\geq 5$  kg έλαβαν 0,3 mg/kg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως για τρεις εβδομάδες σε μια ανοικτή φάση και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή εικονικού φαρμάκου σε μια διπλά-τυφλή φάση. Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας της απόσυρσης, η μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο χαμηλότερο σημείο ήταν 3/3 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε σε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη. Αυτή η διαφορά στην αρτηριακή πίεση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (95% CI -2 έως 7/-1 έως 7).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

Η ολμεσαρτάνη μεδοξομιλική είναι προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, ολμεσαρτάνη, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησή 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 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 τροφή 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 στην 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 αντιδράσεις εκτόπισης της δέσμευσης πρωτεϊνών, μεταξύ της ολμεσαρτάνης και άλλων με έντονο βαθμό δέσμευσης συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι χαμηλή (όπως επιβεβαιώνεται κλινικά από την έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης και της βαρφαρίνης). Η δέσμευση της ολμεσαρτάνης με τα αιμοσφαίρια είναι ασήμαντη. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος ήταν τυπικά 1,3L/h (CV, 19%) και ήταν σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90L/h).

Μετά από άπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με <sup>14</sup>C μεδοξομικλικής 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 αποβλήθηκε 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 το μεγαλύτερο ποσοστό της μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

##### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω):*

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεότερων ασθενών. Αυτό μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με την μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης μελετήθηκε σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η κάθαρση της ολμεσαρτάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων ασθενών όταν ρυθμιστεί βάση του σωματικού βάρους.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την φαρμακοκινητική σε παιδιατρικά άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

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

##### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Μετά από άπαξ χορήγηση ολμεσαρτάνης από το στόμα, 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 μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

### **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**

#### *Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα, οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  και της AUC της ολμεσαρτάνης κατά 28% και 39%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν μικρότερες επιπτώσεις, μείωση στη  $C_{max}$  και AUC 4% και 15%, αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Η ημιπερίοδος αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50 - 52%, ανεξάρτητα από το αν χορηγούταν ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των  $AT_1$  υποδοχέων και με αναστολείς MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη (μέσω λειτουργικών μεταβολών στους νεφρούς που προκαλούνται από τον αποκλεισμό των  $AT_1$  υποδοχέων), μείωση του βάρους της καρδιάς, μια 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 μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των  $AT_1$  υποδοχέων και των 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 τυπική επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των  $AT_1$  υποδοχέων, φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων  $AT_1$ , η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει την επίπτωση της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικά αποτελέσματα σε μερικές *in vivo* μελέτες με τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη σε μεγάλες δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Τα συνολικά αποτελέσματα εμπειριστωμένων δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονιδιοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος, ούτε στους επίμυες μετά από μελέτες 2 ετών, ούτε στους μύες μετά από δύο μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών χρησιμοποιώντας διαγονιδιακά μοντέλα.

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 στην μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη και παρατηρήθηκε μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία, διάταση της νεφρικής πυέλου.

Όπως και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη φαίνεται ότι είναι περισσότερο τοξική σε κυοφορούντες κονίκλους από ότι σε κυοφορούντες επίμυες, ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας του δισκίου*  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Υδρογωνομένο καστορέλαιο  
Μαγνήσιο στεατικό

*Επικάλυψη του δισκίου*  
Υπρομελλόζη E464  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη E463  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Τάλκης E553b

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

PVC/Alu/OPA – Alu κυψέλες αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14, 28, 30, επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

VOCATE Φαρμακευτική ΑΕ  
Γούναρη 150  
166 74 Γλυφάδα  
Ελλάδα

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



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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**