

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Comprelan Plus 40 mg /5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, 5 mg αμλοδιπίνη (ως φαινυλοσουλφονική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Comprelan Plus 40 mg /5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, 5 mg αμλοδιπίνη (ως φαινυλοσουλφονική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, 5 mg αμλοδιπίνη (ως φαινυλοσουλφονική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, 10 mg αμλοδιπίνη (ως φαινυλοσουλφονική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, 10 mg αμλοδιπίνη (ως φαινυλοσουλφονική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 9,5 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Comprelan Plus 40 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,25 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 19 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,25 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 19 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Comprelan Plus 20 mg/5 mg /12,5 mg:

Υπόλευκα έως πορτοκαλί, στρογγυλά, με λοξοτμημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,00 mm, εγχαραγμένα με το «OC1» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Comprelan Plus 40 mg /5 mg/12,5 mg:

Ανοιχτό κίτρινο, στρογγυλά, με λοξοτμημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 9,50 mm, εγχαραγμένα με το «OC2» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg:

Ανοιχτό κίτρινο, ωοειδή, με λοξοτμημένα άκρα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μήκους περίπου 15,00 mm και πλάτους 7,00 mm, εγχαραγμένα με το «OC3» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg:

Κόκκινα, στρογγυλά, με λοξοτμημένα άκρα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 9,50 mm, εγχαραγμένα με το «OC4» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg:

Κόκκινα, ωοειδές, με λοξοτμημένα άκρα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μήκους περίπου 15,00 mm και πλάτους 7,00 mm, εγχαραγμένα με το «OC5» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Πρόσθετη θεραπεία

Το Comprelan Plus ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση του συνδυασμού της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης ο οποίος λαμβάνεται ως συνδυασμός δύο συστατικών.

Θεραπεία υποκατάστασης

Το Comprelan Plus ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με τον συνδυασμό μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη, που λαμβάνεται ως σκεύασμα δύο συστατικών (μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ή μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Comprelan Plus είναι 1 δισκίο ημερησίως.

Πρόσθετη θεραπεία

Το Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 20mg και αμλοδιπίνη 5mg, οι οποίες λαμβάνονται ως συνδυασμός δύο συστατικών.

Το Comprelan Plus 40 mg/5 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40mg και αμλοδιπίνη 5mg, οι οποίες λαμβάνονται ως συνδυασμός δύο συστατικών ή σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Το Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Comprelan Plus 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Το Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40mg και αμλοδιπίνη 10mg, τα οποία λαμβάνονται ως συνδυασμός δύο συστατικών ή με Comprelan Plus 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Το Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg ή με Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg.

Συνιστάται σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών πριν από την αλλαγή στον τριπλό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από τον διπλό στον τριπλό συνδυασμό.

Θεραπεία υποκατάστασης

Οι ασθενείς που ελέγχονται με σταθερές δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης και που λαμβάνονται ταυτόχρονα ως σκεύασμα δύο συστατικών (μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ή μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη) μπορούν να μεταβούν σε θεραπεία με Comprelan Plus που περιέχει τις ίδιες δόσεις των συστατικών αυτών.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Comprelan Plus είναι 40 mg/10 mg/25 mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης συνιστάται για τους ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg ημερησίως.

Η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Comprelan Plus σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) είναι Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε δοσολογία των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του καλίου και της κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Η χρήση του Comprelan Plus σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Comprelan Plus πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπιου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει το Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg μία φορά ημερησίως. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη

δοσολογία. Συνεπώς, το Comprelan Plus θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Η χρήση του Comprelan Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ.παραγράφους 4.3 και 5.2), χολόσταση ή απόφραξη των χοληφόρων (βλ.παραγράφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Comprelan Plus δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

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

Το Comprelan Plus μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε διϋδροπυριδινικά παράγωγα ή σε ουσίες παράγωγα σουλφοναμίδης (εφόσον η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο σουλφοναμίδης) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ.παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, υπονατρίαζία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλ.παραγράφο 5.2).

2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (βλ.παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η συγχορήγηση του Comprelan Plus με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία [με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 mL/min/1,73 m²] (βλ.παραγράφους 4.5 και 5.1).

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη, το Comprelan Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Σοβαρή υπόταση
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ.υψηλού βαθμού στένωση αορτής).
- Αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με υποογκαιμία ή έλλειψη νατρίου

Σε ασθενείς με υποογκαιμία ή/και έλλειψη νατρίου ως αποτέλεσμα ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου, είναι δυνατό να εμφανίσουν συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Συνιστάται η διόρθωση της κατάστασης πριν από τη χορήγηση του Comprelan Plus ή στενή ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

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

Νεφραγγειακή υπέρταση

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

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Comprelan Plus χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων καλίου και κρεατινίνης στον ορό.

Η χρήση του Comprelan Plus δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά αζωθαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Εάν διαπιστωθεί προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, είναι απαραίτητη η προσεκτική επανεκτίμηση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας διουρητικών.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση Comprelan Plus σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/min).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλσικρένης αυξάνει τον κίνδυνο της υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικρένης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής δυσλειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η έκθεση στην αμλοδιπίνη και στην μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι αυξημένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιπλέον, μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο.

Απαιτείται προσοχή όταν το Comprélan Plus χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία η δόση της μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg (βλ.παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο επίπεδο του δοσολογικού εύρους και πρέπει να δίνεται προσοχή τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

Η χρήση του Comprélan Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση ή απόφραξη των χοληφόρων (βλ.παράγραφο 4.3).

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη του Comprélan Plus, όπως ισχύει με άλλα αγγειοδιασταλτικά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό σε γενικές γραμμές δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Συνεπώς, η χρήση του Comprélan Plus δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στην γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλ.παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.

Μπορεί να εμφανιστεί υπερουριχαιμία ή να επιταχυνθεί η εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

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

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης της υδροχλωροθειαζίδης μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές ύδατος ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων της υποκαλιαιμίας, υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής ύδατος ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηροστομία, δίψα, αδυναμία, λήθαργος, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκοί πόνοι ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος (βλ.παράγραφο 4.8).

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

Αντιθέτως, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT₁) μέσω του συστατικού του Comprélan Plus, μεδοξομλική ολμεσαρτάνη, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα

κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας ή/και καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Comprélan Plus με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη) με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεδοξομική ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να μειώσει ή να αποτρέψει την υπονατρίαμια προερχόμενη από διουρητικά. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό επί απουσίας γνωστής διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου.

Η υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια ελέγχου της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Έχει καταδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία.

Σε ζεστό καιρό, υπονατρίαμια εξ αραιώσεως μπορεί να παρατηρηθεί σε οιδηματώδεις ασθενείς.

Λίθιο

Όπως ισχύει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η συγχορήγηση του Comprélan Plus με λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία σε ευαίσθητα άτομα.

Σε ασθενείς με σοβαρή 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 ή/και προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνιος) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με αμλοδιπίνη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίων III και IV κατά ΝΥΗΑ), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης έναντι της ομάδας 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, επειδή μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας.

Εντεροπάθεια ομοιάζουσα με κοιλιοκάκη

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λάμβαναν ολμεσαρτάνη μερικούς μήνες έως χρόνια μετά από την έναρξη της λήψης του φαρμάκου, πιθανώς προκαλούμενη από εντοπισμένη καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Οι εντερικές βιοψίες των ασθενών συχνά κατέδειξαν ατροφία λαχνών. Αν ένας ασθενής αναπτύξει τα συγκεκριμένα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, και σε απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, χωρίς εκ νέου επανέναρξή της. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά την εβδομάδα μετά την διακοπή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπλέον συμβουλή ειδικού (π.χ. γαστρεντερολόγου).

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εκδήλωση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, με αποτέλεσμα αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό άλγος και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη λήψης του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της λήψης υδροχλωροθειαζίδης το ταχύτερο δυνατόν. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή τις πενικιλίνες (βλ.παράγραφο 4.8).

Κύηση

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός από τις περιπτώσεις όπου η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταφέρονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και αν ενδείκνυται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ.παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δισκία Comprelan Plus δεν ενδείκνυται σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Φωτοευαισθησία

Περιπτώσεις φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ.παράγραφο 4.8). Εάν παρατηρηθεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εάν κρίνεται απαραίτητη η επαναχορήγηση διουρητικού, συνιστάται να προστατεύονται οι περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο ή στο τεχνικό φως UVA.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων, όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της

ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ.επίσης παράγραφο 4.8).

Άλλα

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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η επίδραση της ολμεσαρτάνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι μικρότερη στους έγχρωμους ασθενείς από ότι στους μη έγχρωμους ασθενείς, εντούτοις, αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε μία από τις τρεις κλινικές μελέτες με Comprelan Plus στην οποία περιλαμβάνονταν έγχρωμοι ασθενείς (30 %), βλ.επίσης παράγραφο 5.1.

Το Comprelan Plus περιέχει λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπανίως με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων του λιθίου στον ορό καθώς και τοξικότητα. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και κατά συνέπεια ο κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου μπορεί να αυξηθεί. Επομένως, η χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης και λιθίου δεν συνιστάται (βλ.παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου του ορού.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Βακλοφαίνη

Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ.ακετυλοσαλυκυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα), COX-2 αναστολείς και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Σε ορισμένους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ.αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένα άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Συνεπώς, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες υγρών και να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας και μετά περιοδικά.

Συγχορήγηση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη

Αμιφοστίνη

Ενδεχόμενη ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά

Ενδεχόμενη ενίσχυση της ορθοστατικής υπότασης.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένη

Τα 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 αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου

Η συγχορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ.ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου πρόκειται να συνταγογραφηθούν σε συνδυασμό με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό.

Συμπληρωματικές πληροφορίες

Δεσμευτικός παράγοντας των χολικών οξέων κολεσεβελάμη

Η συγχορήγηση του δεσμευτικού παράγοντα των χολικών οξέων υδροχλωρική κολεσεβελάμη μειώνει την συστηματική έκθεση και την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ολμεσαρτάνης και μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής $t_{1/2}$. Η χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του φαρμάκου. Θα

πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλ.παράγραφο 5.2).

Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε μέτρια μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα 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 σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των δύο παραγόντων σε υγιή άτομα.

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη:

Ταυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί προσοχή

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 ερμηνεία αυτών των διαφοροποιήσεων στη φαρμακοκινητική ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4:

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλει. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική 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 κακοήθη 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 στη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης 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 αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη συγκριτικά με τη σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Απαιτείται μείωση της δόσης της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη 20 mg ημερησίως.

Τακρόλιμους: Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν γίνεται συγχορήγηση με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, κατά τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με τακρόλιμους, απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

Κυκλοσπορίνη: Σε μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, παρατηρήθηκε μια κατά μέσο όρο 40% αύξηση στα ελάχιστα επίπεδα της κυκλοσπορίνης όταν συγχορηγήθηκε με αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Η παρακολούθηση των ελαχίστων επιπέδων κυκλοσπορίνης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και μειώσεις της δόσης της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να πραγματοποιηθούν σύμφωνα με τις ανάγκες.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την υδροχλωροθειαζίδα:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου

Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ.παράγραφο 4.4) ενδέχεται να ενισχύεται από τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ.λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, πενικιλίνη G, ή παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Συνεπώς δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Άλατα ασβεστίου

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό.ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται και να ρυθμίζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία που προκαλείται από τις θειαζίδες ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου στον ορό και η εκτέλεση ΗΚΓ όταν χορηγείται ο συνδυασμός μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ.γλυκοσίδες δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (τα οποία περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά), όταν η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία:

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ.κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ.αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ.θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπριδία, αμισουλπριδία, τιαπριδία, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ.βεπριδία, σισαπριδία, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV).

Μη αποπλωτικά μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ.τουβοκουραρίνη)

Η δράση των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδα.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ.ατροπίνη, βιεπριδένη)

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των θειαζιδικού – τύπου διουρητικών μέσω μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και της ταχύτητας κένωσης του στομάχου.

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από του στόματος και ινσουλίνη)

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου (βλ.παράγραφο 4.4).

Μετοφομίνη

Η μετοφομίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδα.

β-αποκλειστές και διαζοξίδη

Η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Συμπαθομιμητικές αμίνες (π.χ.νοραδρεναλίνη)

Η επίδραση των συμπαθομιμητικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ουρικής αρθρίτιδας (π.χ.προβενεσίδη, σουλφοπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμάκων μπορεί να είναι απαραίτητη, καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζίδης μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της αμανταδίνης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ.κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.

Σαλικυλικά

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

Μεθυλντόπα

Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για αιμολυτική αναιμία από τη συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπα.

Κυκλοσπορίνη

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Τετρακυκλίνες

Η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδών αυξάνει τον κίνδυνο αύξησης της ουρίας από τις τετρακυκλίνες. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανόν δεν ισχύει για τη δοξυκυκλίνη.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Λαμβάνοντας υπόψη τις επιδράσεις των επιμέρους συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού κατά την κύηση, η χρήση των δισκίων μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν ενδείκνυται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεδοξομικική ολμεσαρτάνη

Η χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν είναι καταληκτικά, ωστόσο μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο χρήσης ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υφίστανται για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός από τις περιπτώσεις όπου η συνέχιση της θεραπείας με αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταφέρονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και αν ενδείκνυται, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση έκθεσης σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται η διενέργεια υπερηχογραφήματος για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων η μητέρα είχε λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου μπορεί να επηρεάσει την αιμάτωση εμβρύου - πλακούντα και μπορεί να έχει επιδράσεις στο έμβρυο και το νεογνό, όπως ίκτερο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην έκβαση της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός σπάνιων περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να χορηγηθεί άλλη θεραπεία.

Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δεν καταδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παράτασης του τοκετού.

Θηλασμός

Δεν συνιστάται η χρήση του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν η ολμεσαρτάνη περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} τεταρτημορίου 3-7% με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης /αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν χρησιμοποιηθεί μεδοξομικική ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις θα πρέπει να είναι όσον το δυνατόν χαμηλότερες.

Γονιμότητα

Αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή όσον αφορά τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν στην ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εντούτοις, θα πρέπει πάντα να υπενθυμίζεται ότι μπορεί περιστασιακά να εμφανιστούν ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης. Προσοχή συνιστάται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης διερευνήθηκε σε κλινικές μελέτες σε 7826 ασθενείς που λάμβαναν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες, μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον πίνακα 1 για τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης καθώς επίσης και για τα επιμέρους συστατικά, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/ αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι περιφερικό οίδημα, κεφαλαλγία και ζάλη.

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)

Πίνακας 1: Επισκόπηση των ανεπιθύμητων ενεργειών με το Comprélan Plus και των μεμονωμένων συστατικών

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές			
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές			
	Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	Συχνές	Συχνές		
	Σιελαδενίτιδα				Σπάνιες
Καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα νεοπλάσματα	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (Βασικοκυτταρικό				Μη γνωστές

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλ ωροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
(συμπεριλαμβ ανομένων κύστεων και πολυπόδων)	καρκίνωμα και καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου)				
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών				Σπάνιες
	Ουδετεροπενία/ακ κοκιοκυτταραιμία				Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία				Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία				Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικό ύ συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις		Όχι συχνές		
	Υπερευαισθησία φαρμάκου			Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες		
	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές			Συχνές
	Ανορεξία				Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία				Συχνές
	Υπερασβεστιαμία				Συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες	Συχνές
	Υπομαγνησιαμία				Συχνές
	Υπονατριαμία				Συχνές
	Υποχλωραιμία				Συχνές
	Υπερτριγλυκεριδα μία		Συχνές		Πολύ Συχνές
	Υπερχοληστερολα μία				Πολύ Συχνές
	Υπερουριχαιμία		Συχνές		Πολύ Συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση				Πολύ σπάνιες
	Υπεραμυλασαιμία				Συχνές

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλ ωροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση			Σπάνιες	Συχνές
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Απάθεια				Σπάνιες
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές	
	Ανησυχία				Σπάνιες
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανο μένης της ανησυχίας)			Όχι συχνές	
	Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανο μένης της αϋπνίας)			Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες
	Ορθοστατική ζάλη	Όχι συχνές			
	Προσυγκοπή	Όχι συχνές			
	Δυσγευσία			Όχι συχνές	
	Υπερτονία			Πολύ σπάνιες	
	Υπαισθησία			Όχι συχνές	
	Παραισθησία			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες	
	Υπνηλία			Συχνές	
	Συγκοπή			Όχι συχνές	
	Σπασμοί				Σπάνιες
	Απώλεια όρεξης				Όχι συχνές
	Τρόμος			Όχι συχνές	
Εξωπυραμидική διαταραχή			Μη γνωστές		
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανο μένων της διπλωπίας και της θολής όρασης)			Συχνές	Σπάνιες
	Μειωμένη δακρύρροια				Σπάνιες
	Επιδείνωση				Όχι συχνές

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλ ωροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
	μυωπίας				
	Ξανθοψία				Σπάνιες
	Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ.παράγραφο 4.4.)				Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές		Σπάνιες
	Εμβοές			Όχι συχνές	
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές		Συχνές	
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές			
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες	
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανο μένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπ. επιδείνωση της στηθάγχης)	
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Εξάψεις	Όχι συχνές		Συχνές	
	Ορθοστατική υπόταση				Όχι συχνές
	Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανο μένης νεκρωτικής αγγειίτιδας)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρόμβωση				Σπάνιες
	Εμβολή				Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	
	Βρογχίτιδα		Συχνές		
	Δύσπνοια			Συχνές	Σπάνιες
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές		
	Ρινίτιδα		Συχνές	Όχι συχνές	

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλω ροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
μεσοθωράκιου	Οξεία διάμεση πνευμονία				Σπάνιες
	Αναπνευστική δυσχέρεια				Όχι συχνές
	Πνευμονικό οίδημα				Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές	Συχνές		Συχνές
	Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές			Συχνές
	Ξηροστομία	Όχι συχνές		Όχι συχνές	
	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανο μένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)			Συχνές	
	Μετεωρισμός				Συχνές
	Δυσπεγία		Συχνές	Συχνές	
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Ερεθισμός του στομάχου				Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές		
	Υπερπλασία των ούλων			Πολύ σπάνιες	
	Παραλυτικός ειλεός				Πολύ σπάνιες
	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Έμετος		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Εντεροπάθεια ομοιάζουσα με κοιλιοκάκη (βλ. παράγραφο 4.4)			Πολύ σπάνιες		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Οξεία χολοκυστίτιδα				Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του	Αλωπεκία			Όχι συχνές	
	Αγγειοοίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλω ροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
υποδόριου ιστού	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές		
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες	
	Ερύθημα				Όχι συχνές
	Αντιδράσεις Προσομοιάζουσες τον δερματικό ερυθηματώδη λύκο				Σπάνιες
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνές	
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας			Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες	
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Επανενεργοποίησ η δερματικού ερυθηματώδη λύκου				Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Μη γνωστές	Σπάνιες
	Αποχρωματισμός του δέρματος			Όχι συχνές	
	Σύνδρομο Stevens- Johnson			Πολύ σπάνιες	
	Κνίδωση		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Διαταραχές	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	Σπάνιες	Συχνές

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλω ροθειασζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
	Οίδημα αρθρώσεων	Συχνές			
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές			Σπάνιες
	Οίδημα αστραγάλων			Συχνές	
	Αρθραλγία			Όχι συχνές	
	Αρθρίτιδα		Συχνές		
	Οσφυαλγία		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πάρεση				Σπάνιες
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Σκελετικός πόνος		Συχνές		
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών	Πολλακιουρία	Συχνές			
	Συγχοουρία			Όχι συχνές	
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες		
	Αιματουρία		Συχνές		
	Διαταραχές ούρησης			Όχι συχνές	
	Νυκτουρία			Όχι συχνές	
	Διάμεση νεφρίτιδα				Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες		Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικ ού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές		
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές	
	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πυρετός				Σπάνιες
	Γριπώδη συμπτώματα		Συχνές		
	Λήθαργος		Σπάνιες		
	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Οίδημα			Πολύ συχνές	
	Άλγος		Συχνές	Όχι συχνές	
	Οίδημα προσώπου		Όχι συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Σπάνιες		Συχνές
	Ουρία αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές		Συχνές

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Μεδοξομλική ολμεσαρτάνη/αμ λοδιπίνη/υδροχλω ροθειαζίδη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθ ειαζίδη
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Συχνές			
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές			
	Γάμμα γλουταμυλική τρανσφεράσης αυξημένη	Όχι συχνές			
	Αμινοτρασφεράσ η της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ασπαρτική αμινοτρασφεράσ η αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (κυρίως σύμφωνα με χολόσταση)	
	Κρεατινο φωσφοκινάκη αίματος αυξημένη		Συχνές		
	Μείωση βάρους			Όχι συχνές	
	Αύξηση βάρους			Όχι συχνές	

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομύλωσης σε χρονική σχέση με την πρόσληψη αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Μεμονωμένες περιπτώσεις εξωπυραμидικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αμλοδιπίνη.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με ένα σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης και δεν έχουν ήδη αναφερθεί για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης, στη μονοθεραπεία με μεδοξομλική ολμεσαρτάνη ή με αμλοδιπίνη ή έχει αναφερθεί μεγαλύτερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 2):

Πίνακας 2: Συνδυασμός μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης			
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία φαρμάκου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Άλγος της άνω κοιλιακής χώρας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Σκασίματα οιδήματος
	Όχι συχνές	Λήθαργος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Άλγος στα άκρα

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με συνδυασμό σταθερής δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης και δεν έχουν ήδη αναφερθεί για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης, στη μονοθεραπεία με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή με υδροχλωροθειαζίδη ή έχει αναφερθεί μεγαλύτερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 3):

Πίνακας 3: Συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης		
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπάνιες	Διαταραχές συνείδησης (όπως απώλεια συνείδησης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Έκζεμα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Άλγος στα άκρα
Παρακλινικές εξετάσεις	Σπάνιες	Μικρές μειώσεις των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό προϊόν 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 που αναγράφεται παρακάτω.

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:

Η μέγιστη δόση του Comprelan Plus είναι 40 mg/10 mg/25 mg μία φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερδοσολογίας με το Comprelan Plus στους ανθρώπους. Η πιο πιθανή επίδραση υπερδοσολογίας του Comprelan Plus είναι η υπόταση.

Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία θα μπορούσε να παρατηρηθεί σε περίπτωση διέγερσης του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού νεύρου).

Υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη αναμένεται να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί σημαντική και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση, έως και την εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με τη μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και αφυδάτωση που προκύπτει από υπερβολική διούρηση.

Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς ή/και να επιτείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αντιμετώπιση:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Comprelan Plus, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το χρόνο λήψης και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

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

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας με Comprelan Plus απαιτεί ενεργή υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, ανύψωση των άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στη διούρηση. Η χρήση ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ήπια θέση, και να του χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα άλατος και υγρών.

Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση ενδέχεται να μην είναι επωφελής. Η απομάκρυνση της ολμεσαρτάνης ή της υδροχλωροθειαζίδης μέσω διύλισης δεν είναι γνωστή.

Ο βαθμός απομάκρυνσης της ολμεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης μέσω αιμοδιάλυσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs), λοιποί συνδυασμοί.

Κωδικός ATC: C09DX03.

Μηχανισμός δράσης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, την ολμεσαρτάνη μεδοξομίλη, ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, τη φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη και ενός αθροιστικού διουρητικού, την υδροχλωροθειαζίδη. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε έναν παράγοντα ξεχωριστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (τύπου AT1). Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Οι δράσεις της αγγειοτασίνης II συμπεριλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και απελευθέρωσης αλδοστερόνης, διέγερση του μυοκαρδίου και νεφρική επαναπορρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη εμποδίζει την αγγειοσύσπαση και την έκκριση της αλδοστερόνης που προκαλούνται από την αγγειοτασίνη II, παρεμποδίζοντας τη σύνδεσή της με τους AT1 υποδοχείς στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων 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 και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, και σε κάποια μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης του πλάσματος.

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή απότομης αντανάκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

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

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

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

Η τυχαίοποιημένη μελέτη ROADMAP - Olmesartan και πρόληψη μικρολευκωματινουρίας διαβήτη (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention-ROADMAP) σε 4447 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, φυσιολογική λευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε κατά πόσον η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να επιβραδύνει την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς λάμβαναν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα σε άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΥΑ.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου στον χρόνο της εμφάνισης μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές της αρτηριακής πίεσης, αυτή η μείωση του κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. 8,2% (178 από 2160) των ασθενών της ομάδας της ολμεσαρτάνης και 9,8% (210 από 2139) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ανέπτυξε μικρολευκωματινουρία.

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, καρδιαγγειακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε 96 ασθενείς (4,3%) με ολμεσαρτάνη και σε 94 ασθενείς (4,2%) με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερη με ολμεσαρτάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (15 ασθενείς (0,7%) έναντι 3 ασθενών (0,1%)), παρά τα παρόμοια ποσοστά μη θανατοφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (14 ασθενείς (0,6%) έναντι 8 ασθενών (0,4%)), μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (17 ασθενείς (0,8%) έναντι 26 ασθενών (1,2%)) και μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας (11 ασθενείς (0,5%) έναντι 12 ασθενών (0,5%)). Η συνολική θνησιμότητα με ολμεσαρτάνη ήταν αριθμητικώς αυξημένη (26 ασθενείς (1,2%) έναντι 15 ασθενών (0,7%)), η οποία κυρίως προερχόταν από υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μελέτη «Δοκιμή της ολμεσαρτάνης στην μείωση της συχνότητας τελικού σταδίου νεφρικής Νόσου στη διαβητική νεφροπάθεια (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial - ORIENT)» διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης σε νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε 577 τυχαιοποιημένους Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης 3,1 χρόνων, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα σε άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

Το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο (χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, θάνατος από κάθε αιτία) σημειώθηκε σε 116 ασθενείς στην ομάδα της ολμεσαρτάνης (41,1%) και σε 129 ασθενείς στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (45,4%) (HR 0,97 (95% ΔΕ 0,75 έως 1,24), $p=0,791$). Το δευτερεύον σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο σημειώθηκε σε 40 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη (14,2%) και σε 53 ασθενείς υπό αγωγή εικονικού φαρμάκου (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο περιλάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 (3,5%) ασθενείς που λάμβαναν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, συνολική θνησιμότητα 19 (6,7%) έναντι 20 (7,0%), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο 8 (2,8%) έναντι 11 (3,9%) και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου 3 (1,1%) έναντι 7 (2,5%), αντίστοιχα.

Το συστατικό του συνδυασμού μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης /αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης, αμλοδιπίνη, είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου ο οποίος αναστέλλει τη διαμεμβρανική μεταφορά των ιόντων του ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται τόσο στις διυδροπυριδινικές όσο και στις μη διυδροπυριδινικές περιοχές σύνδεσης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική με μεγαλύτερη επίδραση στις κύτταρα των λείων μυών των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια 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, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή απότομης αντανάκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, στην καθιστή και στην 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 μειώνουν τις νεφραγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και της αποτελεσματικής νεφρικής ροής πλάσματος χωρίς να μεταβάλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

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

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE), η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA που ελάμβαναν δακτυλίτιδα, διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ, καταδείχθηκε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παρακολούθησης (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσος, υπό θεραπεία με σταθερές δόσεις ΜΕΑ αναστολέων, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική ή την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στον πληθυσμό αυτό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρόλο που δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας που ονομάζεται Αντιυπερτασική και Υπολιπιδαιμική Θεραπεία για την Πρόληψη Καρδιακής Προσβολής (ALLHAT) πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση νεότερων φαρμακευτικών θεραπειών: αμλοδιπίνη 2,5-10mg/d (αναστολέας των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40mg/d (αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ΜΕΑ) ως πρώτης γραμμής θεραπείες έναντι του θειαζιδικού διουρητικού, χλωροθαλιδόνη 12,5-25mg/d σε ήπια έως μέτρια υπέρταση».

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτεροι τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για ένα μέσο χρονικό διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένων : προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την εγγραφή) ή τεκμηρίωση άλλης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η οποία έχει διαγνωσθεί με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχοκαρδιογράφημα (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ θεραπείας βασιζόμενης στην αμλοδιπίνη και θεραπείας βασιζόμενης στη χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% ΔΕ (0,90-1,07) p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, η επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% ΔΕ [1,25-1,52] p<0,001). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς τη θνησιμότητα από κάθε αιτία μεταξύ των θεραπειών που βασίζονται στην αμλοδιπίνη και την χλωροθαλιδόνη RR 0,96 95% ΔΕ [0,89-1,02] p=0,20.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους νεφρικούς σωληναριακούς μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση του νατρίου και των χλωριούχων σε περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθα την αύξηση του καλίου στα ούρα, την απώλεια διττανθρακικών και τη μείωση του καλίου στον ορό. Στον άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης μεσολαβεί η αγγειοτασίνη II και έτσι η συγχωρήγηση ενός ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II τείνει να αντιστρέψει την απώλεια του καλίου η οποία συσχετίζεται με θειαζιδικά διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη, η διούρηση αρχίζει περίπου στις 2 ώρες, κορυφώνεται περίπου στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ενώ η δράση της διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε 2492 ασθενείς (67% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40mg/10mg/25mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση τόσο της διαστολικής όσο και της συστολικής αρτηριακής πίεσης έναντι της θεραπείας με τον αντίστοιχο διπλό συνδυασμό, μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40mg συν αμλοδιπίνη 10mg, μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40mg συν υδροχλωροθειαζίδη 25mg και αμλοδιπίνη 10mg συν υδροχλωροθειαζίδη 25mg, αντίστοιχα.

Το πρόσθετο αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης από το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40mg/10mg/25mg σε σύγκριση με τους ανάλογους διπλούς συνδυασμούς ήταν μεταξύ -3,8 και -6,7 mmHg για τη διαστολική πίεση σε καθιστή θέση και μεταξύ -7,1 και -9,6 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και σημειώθηκε κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) κατά την 12η εβδομάδα κυμαίνονταν από 34,9% έως 46,6% για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό έναντι 64,3% για το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40mg/10mg/25mg.

Σε μια δεύτερη, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων σε 2690 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (20mg/ 5mg/ 12,5mg, 40mg/5mg/12,5mg, 40mg/5mg/25mg, 40mg/ 10mg/ 12,5mg, 40mg/10mg/25mg) οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της διαστολικής όσο και της συστολικής αρτηριακής πίεσης από ότι η θεραπεία με τον αντίστοιχο διπλό συνδυασμό, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 20 mg συν αμλοδιπίνη 5 mg, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg συν αμλοδιπίνη 5mg και μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg συν αμλοδιπίνη 10 mg, αντίστοιχα, μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας.

Το πρόσθετο αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης από τον συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε σύγκριση με τους αντίστοιχους διπλούς συνδυασμούς ήταν μεταξύ -1,3 και -1,9 mmHg για τη διαστολική πίεση σε καθιστή θέση και μεταξύ -2,7 και -4,9 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση.

Τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) κατά την 10η εβδομάδα κυμαίνονταν από 42,7% έως 49,6% για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό έναντι 52,4% έως 58,8% για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη πρόσθετης θεραπείας που συμμετείχαν 808 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς) οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με το διπλό συνδυασμό μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg συν αμλοδιπίνη 10 mg, η θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης οδήγησε σε αριθμητικά πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση της τάξεως του -1,8/-1,0 mmHg όταν λάμβαναν θεραπεία με Sevikaar 40mg/10mg/12.5mg και μια στατιστικά σημαντική πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση της τάξεως του -3,6/-2,8mmHg όταν λάμβαναν θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/ υδροχλωροθειαζίδης 40mg/ 10mg/25mg συγκριτικά με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40 mg συν αμλοδιπίνη 10 mg.

Η θεραπεία με τον τριπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/10 mg/25 mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που πέτυχαν τον στόχο της αρτηριακής πίεσης τους συγκριτικά με θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40 mg συν αμλοδιπίνη 10 mg (41,3% έναντι 24,2%), ενώ η θεραπεία με τον τριπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/10 mg/12,5 mg οδήγησε σε αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που πέτυχαν τον στόχο της αρτηριακής πίεσης

τους συγκριτικά με θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης 40 mg συν αμλοδιπίνη 10 mg (29,5% έναντι 24,2%) σε άτομα που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τη θεραπεία του διπλού συνδυασμού.

Η αντιυπερτασική επίδραση του συνδυασμού μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο, και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Άλλες πληροφορίες:

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

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μια μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν καταδείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές ή/και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης ή/και υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σημαντικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Συνεπώς, 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 σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μια καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μία μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού της ομάδας ελέγχου όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-ανταπόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 άτομα της ομάδας ελέγχου, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-ανταπόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ.επίσης παράγραφο 4.4).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συγχορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν επέδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των επιμέρους συστατικών σε υγιή άτομα.

Έπειτα από την από του στόματος λήψη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε φυσιολογικούς υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 1,5 έως 3 ώρες, 6 έως 8 ώρες και 1,5 έως 2 ώρες, αντίστοιχα.

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης από τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης είναι ισοδύναμα όπως και έπειτα από τη λήψη ενός σταθερού-διπλού συνδυασμού της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης μαζί με την υδροχλωροθειαζίδα ως ξεχωριστό δισκίο ή όταν λαμβάνεται ένας σταθερός διπλός συνδυασμός της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδα μαζί με την αμλοδιπίνη ως ξεχωριστό δισκίο στην ίδια δοσολογία. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Απορρόφηση και κατανομή

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένα προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, ολμεσαρτάνη, από τις 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 άλυσου μεδοξομίλης δεν έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου μέσα σε 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και η συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνεται σχεδόν γραμμικά σε σχέση με την αύξηση εφάπαξ από του στόματος δόσεων μέχρι περίπου 80 mg.

Η τροφή είχε 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 πιθανότητα για κλινικά σημαντικές αντιδράσεις εκτόπισης στις δεσμευτικές πρωτεΐνες, μεταξύ της ολμεσαρτάνης και άλλων με έντονο βαθμό δέσμευσης συγχορηγούμενων δραστικών ουσιών είναι μικρή (όπως επιβεβαιώνεται από την έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και βαρφαρίνης). Η δέσμευση της ολμεσαρτάνης με τα κύτταρα του αίματος είναι ασήμαντη. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης ραδιοσημασμένης με ^{14}C μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, 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. Δεδομένου ότι ένα μεγάλο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολικής οδού η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ολμεσαρτάνης ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά τις 2-5 μέρες χορήγησης δόσεων, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από 14 ημέρες επαναλαμβανόμενων δόσεων. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση.

Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Δεσμευτικός παράγοντας των χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η συγχορήγηση 40 mg μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης και 3750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα 28% μείωση στην C_{max} και 39% μείωση στην AUC της ολμεσαρτάνης. Μικρότερες επιδράσεις, 4% και 15% μείωση στην C_{max} και AUC αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν όταν η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη χορηγήθηκε 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50-52%, ανεξάρτητα από τα αν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση και κατανομή

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα αίματος μεταξύ 6-12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

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

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής από το πλάσμα κυμαίνεται περίπου στις 35-50 ώρες και είναι σύμφωνα με τη χορήγηση μίας ημερήσιας δόσης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες με 10% της αρχικής ουσίας και 60% των μεταβολιτών να αποβάλλονται στα ούρα.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση και κατανομή

Έπειτα από την από του στόματος χορήγηση μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο διάμεσος χρόνος επίτευξης των μέγιστων συγκεντρώσεων υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. 68% της υδροχλωροθειαζίδης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής της είναι 0,83 – 1,14 l/kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο και αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Περίπου 60% της από του στόματος δόσης αποβάλλεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία σε διάστημα 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250-300 mL/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει μεδοξομικική ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη σε όλες τις υποκατηγορίες παιδιατρικού πληθυσμού με ιδιοπαθή υπέρταση.

Ηλικιωμένοι:

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας \geq 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεωτέρων ασθενών (βλ.παράγραφο 4.2). Αυτό μπορεί εν μέρει να συσχετίζεται με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Εντούτοις, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τους ηλικιωμένους είναι το ίδιο αν και απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δόση.

Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της AUC όσο και του χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής.

Οι αυξήσεις στην AUC και η μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενα για αυτή την ομάδα ασθενών σε αυτή τη μελέτη (βλ.παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ.παραγράφους 4.2 and 4.4). Η φαρμακοκινητική της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί.

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 τη διάλυση.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης παρατείνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ολμεσαρτάνης, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τα 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 τιμή της AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι περίπου 65% υψηλότερη σε σχέση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Η μέση τιμή C_{max} της ολμεσαρτάνης ήταν παρόμοια σε εκείνους με ηπατική δυσλειτουργία και τους υγιείς. Η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ.παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπάρχουν ελάχιστα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης μειώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40% – 60% (βλ.παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Σε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους καταδείχθηκε ότι η συνδυασμένη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης ούτε προκάλεσε οποιαδήποτε νέα τοξικότητα ούτε επιδείνωσε κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες εκδηλώσεις τοξικότητας που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε συνεργιστική τοξικολογική δράση.

Δεν έχουν διεξαχθεί επιπλέον μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης και μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή για τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης /αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης με βάση το επαρκώς κατανοητό προφίλ ασφαλείας των μεμονωμένων δραστικών συστατικών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη έδειξε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA: αύξηση των επιπέδων της ουρίας του αίματος (BUN) και της κρεατινίνης, μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναγεννητικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε προκλινικές μελέτες με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA και είναι δυνατό να περιοριστούν με την παράλληλη χορήγηση χλωριούχου νατρίου.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης κερματισμού των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες in vitro αλλά όχι in vivo. Τα στοιχεία του προγράμματος ελέγχου γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολό τους δείχνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να έχει γονοτοξικές δράσεις υπό συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους ή σε τριανταγονιδιακά ποντίκια.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης. Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση του απογόνου ήταν μειωμένη, ενώ παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου μετά από έκθεση των θηλυκών κατά το τέλος της κύησης και κατά το θηλασμό. Σε κουνέλια δεν υπήρξε καμία ένδειξη εμβρυοτοξικότητας.

Αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντίκια έχουν δείξει καθυστερημένη ημερομηνία γέννας, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βασισμένη σε mg/kg.

Μείωση γονιμότητας

Δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη (αρσενικά για 64 ημέρες και θηλυκά για 14 ημέρες πριν από τη συνεύρεση) σε δόσεις μέχρι 10mg/kg/ημέρα (8 φορές* τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg στον άνθρωπο με βάση mg/m²). Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε

θεραπεία με φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την δόση στον άνθρωπο βασισόμενη σε mg/kg, βρέθηκε μειωμένη ποσότητα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς επίσης και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση

Αρουραίοι και ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι παρέχονται ημερήσια δοσολογικά επίπεδα των 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για ποντίκια, παρόμοια με, και για τους αρουραίους εις διπλούν* η μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg σε βάση mg/m²) ήταν σχεδόν η μέγιστη ανεκτή δόση για τα ποντίκια αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιγένεσης δεν αποκάλυψαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο είτε στα επίπεδα του γονιδίου ή του χρωμοσώματος.

*Βασισόμενο σε βάρους ασθενούς 50 kg

Υδροχλωροθειαζίδη

Μελέτες με υδροχλωροθειαζίδη έδειξαν αμφίβολα στοιχεία για γονοτοξική ή καρκινογόνο δράση σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα. Εντούτοις, η εκτεταμένη εμπειρία σε ανθρώπους με υδροχλωροθειαζίδη δεν έχει καταδείξει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης και της αύξησης στο νεόπλασμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη
προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Comprelan Plus 40 mg /5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη
προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Comprelan Plus 40 mg /5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη
προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Comprelan Plus 40 mg /10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη
προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol (E1521)
Τάλκης (E553b)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Comprelan Plus 40 mg /10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη
προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Macrogol (E1521)

Τάλκης (E553b)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου σε συσκευασία που περιέχει:

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό,
154 51, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Comprelan Plus 20 mg/5 mg/12,5 mg:
Comprelan Plus 40 mg /5 mg/12,5 mg:
Comprelan Plus 40 mg/5 mg/25 mg:
Comprelan Plus 40 mg/10 mg/12,5 mg:
Comprelan Plus 40 mg/10 mg/25 mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
05/2020