
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Comprelan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 20 mg/5 mg

Comprelan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg/5 mg

Comprelan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg/10 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομλική ολμεσαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσιλική αμλοδιπίνη).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλική ολμεσαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσιλική αμλοδιπίνη).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλική ολμεσαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσιλική αμλοδιπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg/5 mg περιέχει 5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg/5 mg περιέχει 10 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg/10 mg περιέχει 10 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 20 mg/5 mg: Λευκά, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, εγχαραγμένα με το «ΟΑ1» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Διαστάσεις: Διάμετρος 6,10 mm ± 0,20 mm

Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg/5 mg: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, εγχαραγμένα με το «ΟΑ3» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Διαστάσεις: Διάμετρος 8,10 mm ± 0,20 mm

Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg/10 mg: Καστανοκόκκινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, εγχαραγμένα με το «ΟΑ4» στη μία πλευρά και απλά στην άλλη.

Διαστάσεις: Διάμετρος 8,10 mm ± 0,20 mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Comprelan ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομλική ολμεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη, ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Comprelan είναι 1 δισκίο ημερησίως.

Το Comprelan 20 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή 5 mg αμλοδιπίνης.

Το Comprelan 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Comprelan 20 mg/5 mg.

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

Συνιστάται σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών πριν την αλλαγή σε σταθερό συνδυασμό. Εφόσον ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στον σταθερό συνδυασμό.

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν να μεταβούν σε δισκία Comprelan που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των συστατικών.

Το Comprelan μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης σε ηλικιωμένους, ωστόσο η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (δείτε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν είναι απαραίτητη η τιτλοποίηση της δοσολογίας προς τα άνω έως τη μέγιστη δόση των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ημερησίως, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη δόση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60 mL/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας στη χορήγηση μεγαλύτερης δοσολογίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χρήση του Comprelan δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2).

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η χορήγηση αρχικής δόσης 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη χορήγηση 20 mg μία φορά ημερησίως. Η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη διουρητικά ή/και άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά με τη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει 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 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 σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του Comprelan αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Comprelan σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Comprelan με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνης, το Comprelan αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με:

- σοβαρή υπόταση.
- καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- 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:

Ασθενείς με υποογκαιμία ή/και έλλειψη νατρίου ως αποτέλεσμα ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαίτας με περιορισμό άλατος και εμφάνιση 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 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- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή 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 λειτουργούντος

νεφρού, λάβουν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης- αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Comprelan χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό. Η χρήση του Comprelan δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) (βλ. παραγράφοι 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση Comprelan σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/min).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS):

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

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και να υπόκεινται σε συχνή, στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η έκθεση στην αμλοδιπίνη και στην μεδοξομλική ολμεσαρτάνη είναι αυξημένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή όταν το Comprelan 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 επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο επίπεδο του δοσολογικού εύρους και πρέπει να δίνεται προσοχή τόσο στην έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Η χρήση του Comprelan αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπερκαλιαιμία:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και αναστολείς ΜΕΑ, ενδέχεται να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας ή/και καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Η ταυτόχρονη χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη κλπ.) θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή και να συνοδεύονται από συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου.

Λίθιο:

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

Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια:

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη του Comprelan, όπως συμβαίνει με όλα τα άλλα αγγειοδιασταλτικά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή με υπερτροφική, αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

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

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 (σπανίως) 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 NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αναστολείς 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 συμβαμάτων και θνητότητας.

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, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ολμεσαρτάνη, χωρίς εκ νέου επανέναρξή της. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά την διάρκεια της εβδομάδας μετά την διακοπή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπλέον συμβουλή ειδικού (π.χ. γαστρεντερολόγου).

Φυλετικές διαφορές:

Όπως συμβαίνει και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, η αντιυπερτασική δράση του Comprelan ενδέχεται να είναι ελαφρώς μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε μη-μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού των χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι:

Στους ηλικιωμένους, η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση:

Η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός από τις περιπτώσεις όπου η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές

αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και αν ενδείκνυται, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λοιπά:

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τον συνδυασμό με Comprelan:

Να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντιυπερτασική δράση του Comprelan μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. άλφα αποκλειστές, διουρητικά).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συστατικό της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης που περιέχει το Comprelan:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση

Αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνη:

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης 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-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Αν τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου πρέπει να συνταγογραφηθούν σε συνδυασμό με το Comprelan, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Λίθιο:

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

Ταυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων αναστολέων της COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ:

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να προκύψει εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό. Ως εκ τούτου συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της εν λόγω ταυτόχρονης θεραπείας, καθώς και η ικανοποιητική ενυδάτωση του ασθενούς.

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 την $t_{1/2}$. 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).

Επιπλέον πληροφορίες:

Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε ελαφρά 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 ανάμεσα στην ολμεσαρτάνη και σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα παραπάνω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συστατικό της αμλοδιπίνης που περιέχει το Comprelan:

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 αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική έκφραση 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:

Μετά από 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 (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

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 επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

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 αναστολέων 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 διγοζίνης, ή της βαρφαρίνης.

Σιμβαστατίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Απαιτείται μείωση της δόσης της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη 20 mg ημερησίως.

Τακρόλιμους: Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, ωστόσο ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. 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 (trough levels) της κυκλοσπορίνης όταν συγχορηγήθηκε με αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση του Comprelan με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε κυκλοσπορίνη. Η παρακολούθηση των ελαχίστων επιπέδων (trough levels) κυκλοσπορίνης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και μειώσεις της δόσης της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά περίπτωση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.3)

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του Comprelan σε έγκυες ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα με Comprelan.

Μεδοξομικτική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του Comprelan)

Η χρήση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά το 2ο και 3ο 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 αγγειοτασίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υφίστανται για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός από τις περιπτώσεις όπου η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές 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 κύηση, 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 αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τρίμηνου 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. παράγραφο 5.3).

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

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του Comprelan)

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων κύησης που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο δεν καταδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Ωστόσο, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Κατά συνέπεια, η χορήγηση του Comprelan δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων 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 εύρος τεταερτημορίου 3 - 7% με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, δεν συνιστάται η χρήση Comprelan και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

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 επίμυες, ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν στην γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Comprelan έχει ήπια έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Περιστασιακά ενδέχεται να εμφανιστούν ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Comprelan:

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Comprilan που προέρχονται από κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα, μαζί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις επιμέρους δραστικές μεδοξομλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη που βασίζονται στο γνωστό προφίλ ασφάλειας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθοι ορισμοί 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 ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν είναι δυνατή η εκτίμησή τους με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Συνδυασμός Ολμεσαρτάνης /Αμλοδιπίνης	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνια
	Θρομβοπενία		Όχι συχνή	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση/ Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Σπάνια		Πολύ σπάνια
	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνή	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνια
	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνή	Σπάνια	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία		Συχνή	
	Υπερουριχαιμία		Συχνή	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση			Σπάνια
	Κατάθλιψη			Όχι συχνή
	Αϋπνία			Όχι συχνή
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνή
	Γενετήσια ορμή μειωμένη	Όχι συχνή		
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)			Όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνή	Συχνή	Συχνή
	Δυσγευσία			Όχι συχνή
	Κεφαλαλγία	Συχνή	Συχνή	Συχνή (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
	Υπέρταση			Πολύ σπάνια
	Υπαισθησία	Όχι συχνή		Όχι συχνή
	Λήθαργος	Όχι συχνή		
	Παραίσθησια	Όχι συχνή		Όχι συχνή

	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνια
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνή		
	Διαταραχή ύπνου			Όχι συχνή
	Υπνηλία			Συχνή
	Συγκοπή	Σπάνια		Όχι συχνή
	Τρόμος			Όχι συχνή
	Εξωπυραμιδική διαταραχή			Άγνωστες
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)			Συχνή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές			Όχι συχνή
	Ίλιγγος	Όχι συχνή	Όχι συχνή	
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνή	Όχι συχνή (συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης)
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)			Όχι συχνή
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνια
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνή		Όχι συχνή
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνή		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνή	Σπάνια	Όχι συχνή
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνή		
	Έξαψη	Σπάνια		Συχνή
	Αγγειίτιδα			Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα		Συχνή	
	Βήχας	Όχι συχνή	Συχνή	Όχι συχνή
	Δύσπνοια	Όχι συχνή		Συχνή
	Φαρυγγίτιδα		Συχνή	
	Ρινίτιδα		Συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος		Συχνή	Συχνή
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)			Συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή		
	Διάρροια	Όχι συχνή	Συχνή	
	Ξηροστομία	Όχι συχνή		Όχι συχνή
	Δυσπεψία	Όχι συχνή	Συχνή	Συχνή
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνια

	Γαστρεντερίτιδα		Συχνή	
	Υπερπλασία των ούλων			Πολύ σπάνια
	Ναυτία	Όχι συχνή	Συχνή	Συχνή
	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνια
	Άλγος της άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνή		
	Έμετος	Όχι συχνή	Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Εντεροπάθεια ομοιάζουσα με κοιλιοκάκη (βλ. παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνια	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση ηπατικών ενζύμων		Συχνή	Πολύ σπάνια (συνήθως συνδέονται με την εμφάνιση χολόστασης)
	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνια
	Ίκτερος			Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία			Όχι συχνή
	Αγγειονευρωτικό οίδημα		Σπάνια	Πολύ σπάνια
	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνή	
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνια
	Εξάνθημα		Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνια
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνή
	Φωτοευαισθησία			Πολύ σπάνια
	Κνησμός		Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Πορφύρα			Όχι συχνή
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνια
	Εξάνθημα	Όχι συχνή	Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Αποχρωματισμός του δέρματος			Όχι συχνή
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνια
	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση			Άγνωστη
	Κνίδωση	Σπάνια	Όχι συχνή	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οίδημα αστραγάλων			Συχνή
	Αρθραλγία			Όχι συχνή
	Αρθρίτιδα		Συχνή	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνή	Συχνή	Όχι συχνή
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνή	Σπάνια	Συχνή
	Μυαλγία		Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Άλγος στα άκρα	Όχι συχνή		
	Σκελετικός πόνος		Συχνή	

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνια	
	Αιματουρία		Συχνή	
	Αυξημένη συχνότητα ούρησης			Όχι συχνή
	Διαταραχή ούρησης			Όχι συχνή
	Νυκτουρία			Όχι συχνή
	Πολυουρία	Όχι συχνή		
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνια	
	Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος		Συχνή	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία/ανικανότητα	Όχι συχνή		Όχι συχνή
	Γυναικομαστία			Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Όχι συχνή	Όχι συχνή	Συχνή
	Θωρακικό άλγος		Συχνή	Όχι συχνή
	Οίδημα προσώπου	Σπάνια	Όχι συχνή	
	Κόπωση	Συχνή	Συχνή	Συχνή
	Συμπτώματα ομοιάζοντα της γρίπης		Συχνή	
	Λήθαργος		Σπάνια	
	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Οίδημα	Συχνή		Πολύ συχνή
	Άλγος		Συχνή	Όχι συχνή
	Περιφερικό οίδημα	Συχνή	Συχνή	
	Οίδημα με εντόπωμα	Συχνή		
	Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Όχι συχνή	Σπάνια
Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος			Συχνή	
Αυξημένο κάλιο αίματος		Όχι συχνή		
Αυξημένη ουρία αίματος			Συχνή	
Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος		Όχι συχνή		
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση		Όχι συχνή		
Μείωση σωματικού βάρους				Όχι συχνή
Αύξηση σωματικού βάρους				Όχι συχνή

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με την πρόσληψη αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Μεμονωμένα περιστατικάέξωπυραμειδικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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 .

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Comprelan. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία θα μπορούσε να παρατηρηθεί σε περίπτωση διέγερσης του παρασυμπαθητικού (ίνες πνευμονογαστρικού/vagal). Υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη αναμένεται να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση, έως και την εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση.

Αντιμετώπιση:

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

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας με Comprelan απαιτεί ενεργή υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, ανύψωση των κάτω 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.

Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση ενδέχεται να μην είναι επωφελής. Η δυνατότητα διήθησης της ολμεσαρτάνης είναι άγνωστη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το Comprelan είναι ο συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, της βεσυλικής αμλοδιπίνης. Ο συνδυασμός αυτών των δραστικών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε έναν παράγοντα ξεχωριστά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης

Σε μια διάρκειας 8-εβδομάδων, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παραγοντικού σχεδιασμού ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 1940 ασθενείς (71% Καυκάσιοι και 29% μη-Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής Ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες επιμέρους ουσίες, όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία. Η μέση μεταβολή στην τιμή της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν δοσοεξαρτώμενη: -24/-14 mmHg (συνδυασμός 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (συνδυασμός 40 mg/5 mg) και -30/-19 mmHg (συνδυασμός 40 mg/ 10 mg).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / Αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg μείωσαν την συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθημερινή θέση κατά 2,5/1,7 mmHg επιπλέον σε σύγκριση με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ Αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg. Παρομοίως, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης / Αμλοδιπίνης 40 mg/10 mg μείωσαν την συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθημερινή θέση κατά 4,7/3,5 mmHg επιπλέον σε σύγκριση με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ Αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg.

Οι ποσοστιαίες αναλογίες των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν τα επίπεδα - στόχος αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 42,5%, 51,0% και 49,1% για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg και 40 mg/10 mg αντίστοιχα.

Γενικότερα, η το μέγιστο αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής δράσης των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης επιτεύχθηκε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας.

Μια δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης αμλοδιπίνης στη θεραπεία σε Καυκάσιους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν είχε ελεγχθεί ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 20 mg.

Σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, η συστολική / διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά -10,6/-7,8 mmHg μετά από ακόμα 8 εβδομάδες. Η προσθήκη 5 mg αμλοδιπίνης για 8 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν τα επίπεδα- στόχος για την αρτηριακή πίεση (<140/90 mmHg για μη-διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για διαβητικούς ασθενείς) ήταν 44,5% για τον συνδυασμό 20 mg/5 mg και 28,5% για τα 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

Μια περαιτέρω μελέτη αξιολόγησε την προσθήκη διαφόρων δόσεων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε Καυκάσιους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχθηκε ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο 5 mg αμλοδιπίνης, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg μετά από ακόμα 8 εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν τα επίπεδα- στόχος για την αρτηριακή πίεση ($<140/90$ mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και $<130/80$ mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 29,9% για την ομάδα που συνέχισε να λαμβάνει μονοθεραπεία με 5 mg αμλοδιπίνης, 53,5% για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg και 50,5% για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg.

Δεν είναι διαθέσιμα τυχαιοποιημένα δεδομένα σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, για τη σύγκριση συνδυαστικής θεραπείας με χρήση μεσαίας δόσης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης έναντι της μονοθεραπείας με κλιμάκωση στη μέγιστη δόση αμλοδιπίνης ή ολμεσαρτάνης.

Οι τρεις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν επιβεβαίωσαν ότι η επίδραση της χορήγησης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης μία φορά ημερησίως στη μείωση της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε σε όλο το 24ωρο διάστημα μεταξύ της χορήγησης των δόσεων, ενώ ο λόγος μεταξύ μέγιστων και ελάχιστων συγκεντρώσεων 71% έως 82% για τη συστολική και διαστολική απόκριση και η 24-ωρη διάρκεια της επίδρασης επιβεβαιώνονται από την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε περιπατητική κατάσταση.

Η αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο, και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Σε δύο ανοικτές, μη-τυχαιοποιημένες μελέτες παράτασης, η παρατεταμένη αποτελεσματικότητα της χορήγησης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg αποδείχθηκε σε ένα έτος για το 49 - 67% των ασθενών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη που περιέχεται στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1). Η Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την ολμεσαρτάνη. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Οι δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνουν την αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και απελευθέρωσης αλδοστερόνης, διέγερση μυοκαρδίου και νεφρική επαναρρόφιση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αναστέλλει την αγγειοσύσπαση και την έκκριση της αλδοστερόνης που προάγει η 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 υπάρχουν ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανεκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Μετά τη χορήγηση σε υπερτασικούς ασθενείς μία φορά ημερησίως, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση 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 μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που σημαντικός βαθμός της επίδρασης μείωσης της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται έπειτα από 2 εβδομάδες θεραπείας.

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

Η τυχαιοποιημένη μελέτη Olmesartan και πρόληψη μικρολευκωματινουρίας διαβήτη (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention-ROADMAP) σε 4447 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, φυσιολογική λευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε αν η θεραπεία με την ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να επιβραδύνει την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διάμεσης 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, προς όφελος 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 εμφάνισε 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 συχνότητα εμφάνισης 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 θανατηφόρου αγγειακού 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 δοκιμή της ολμεσαρτάνης στην μείωση της συχνότητας εμφάνισης 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 καταληκτικό 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 σύνθετο δευτερεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό 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 καταληκτικό 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.

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Το συστατικό αμλοδιπίνη των επικαλυμμένων με διπλό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 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 μυϊκών ινών 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 νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος χωρίς να μεταβάλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

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

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE), η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης σταδίου III-IV κατά NYHA, υπό θεραπεία με διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ, καταδείχθηκε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου θνητότητας ή συνδυασμένης θνητότητας 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 ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα. 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.

Κλινική δοκιμή με θεραπεία για την πρόληψη της καρδιακής προσβολής (ALLHAT)

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 Αγγειοτενσίνης, 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 αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτης 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 συχνότητα εμφάνισης 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% CI [0.89-1.02] p=0.20).

Άλλες πληροφορίες:

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες 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 αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής 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 σημαντικά 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 αγγειοτενσίνης II.

Συνεπώς, οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 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 αγγειοτενσίνης 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 αγγειακό 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης

Μετά την από του στόματος λήψη επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μετά από 1,5 - 2 ώρες και 6 - 8 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης ισοδυναμούν με το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης μετά την πρόσληψη των δύο συστατικών σε ξεχωριστά δισκία. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

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 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 σημασμένης με ¹⁴C 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. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά τις πρώτες δόσεις, 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.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου

Δεσμευτικός παράγοντας των χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η συγχορήγηση 40 mg μεδοξομιλικής 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 μεδοξομιλική 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 (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Απορρόφηση και κατανομή

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς, με μέγιστα επίπεδα αίματος μεταξύ 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. 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.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη (δραστικά συστατικά επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών):

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω):

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 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 συνιστάμενο δοσολογικό σχήμα για τα ηλικιωμένα άτομα 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).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθεροποιημένη 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, 4.4).

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

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, 4.4).

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας κάθε ουσίας, δεν αναμένεται να προκύψει επιδείνωση της τοξικότητας από τον συνδυασμό, επειδή κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς στόχους, δηλαδή η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη τους νεφρούς και η αμλοδιπίνη την καρδιά.

Σε μία διάρκειας 3 μηνών μελέτη ελέγχου της τοξικότητας, επαναλαμβανόμενης δόσης, από του στόματος χορηγούμενου συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης σε επίμυες παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: μειώσεις στις παραμέτρους που συνδέονται με τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μεταβολές στους νεφρούς, οι οποίες θα μπορούσαν αμφοτέρως να έχουν προκληθεί από το συστατικό της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης. Αλλοιώσεις στο εντερικό σύστημα (διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση των βλεννογόνων του ειλεού και του παχέος εντέρου) και τα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών κυττάρων του φλοιού και σχηματισμός κενотоπίων στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού), καθώς και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένου οι οποίες είναι δυνατό να προκαλούνται από την αμλοδιπίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν προκάλεσαν την αύξηση της προαναφερθείσας και υφιστάμενης τοξικότητας των επιμέρους παραγόντων ούτε οποιαδήποτε νέα τοξικότητα, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία τοξικολογική συνεργιστική επίδραση.

Μεδοξομικική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη έδειξε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA: αύξηση των επιπέδων της ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης, μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές

ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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 από του στόματος χορήγηση χλωριούχου νατρίου. Και στα δύο είδη παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων του νεφρού. Οι εν λόγω μεταβολές, οι οποίες αποτελούν τυπική επίδραση της κατηγορίας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα AT1, φαίνεται να μην έχουν κλινική σημασία.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Σε αρκετές μελέτες *in vivo* στις οποίες χρησιμοποιήθηκε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε πολύ υψηλές από του στόματος δόσεις έως και 2000 mg/kg δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις. Τα συνολικά δεδομένα εμπειριστατωμένων δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να έχει γονοτοξικές δράσεις υπό συνθήκες κλινικής χρήσης.

Τόσο σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών σε επίμυες όσο και σε δύο μελέτες διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακούς μύες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε καρκινογόνο δράση.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες, 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 μετά την έκθεση σε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, ενώ παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου μετά από έκθεση των θηλυκών κατά το τέλος της κύησης και κατά το θηλασμό. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη αποδείχθηκε περισσότερο τοξική σε κυοφορούντες κονίκλους απ' ό,τι σε κυοφορούντες επίμυες, ωστόσο δεν υπήρχε καμία ένδειξη εμβρυοτοξικής δράσης.

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης)

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες και μύες έχουν δείξει καθυστέρηση τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, βασισόμενη σε mg/kg.

Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα των επιμύων που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα 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 επίμυες στην οποία αρσενικοί επίμυες 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 σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση

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

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

*Βασιζόμενο σε βάρους ασθενούς ίσο με 50 kg

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου)
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Ποβιδόνη K-30

Επικάλυψη δισκίου:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 20 mg/5 mg

Opady II 85F18422 λευκό:

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 3350
Τάλκης

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 40 mg/5 mg

Opady II 85F520132 κίτρινο:

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 3350
Τάλκης
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης 40 mg/10 mg

Opady II 85F565114 καφέ:

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 3350
Τάλκης
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης OPA/Al/PVC-Al:

Συσκευασίες κυψέλης από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 14, 28, 30, 56, 90, 98, 280 ή 300 δισκία ή σε διάτρητες κυψέλες μεμονωμένης δόσης από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 10, 28, 30, 50 ή 500 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

Αρ. Αδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα

Comprelan 20 mg/5 mg:

Comprelan 40 mg/5 mg:

Comprelan 40 mg/10 mg:

Αρ. Αδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο

Comprelan 20 mg/5 mg:

Comprelan 40 mg/5 mg:

Comprelan 40 mg/10 mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2020