

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zyteba 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Zyteba 40 mg/ 5 mg/ 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Zyteba 40 mg/ 10 mg/ 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, 10 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Zyteba 40 mg/ 5 mg/ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Zyteba 40 mg/ 10 mg/ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, 10 mg αμλοδιπίνης (ως φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:  
Κάθε δισκίο περιέχει 38mg λακτόζη (ως μονουδρική)

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zyteba 20 mg/5 mg/12,5 mg:  
Λευκά, στρογγυλά, διαμέτρου 7,5 mm, με λοξότμητες άκρες, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ» στη μία πλευρά και «05» στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zyteba 40 mg/5 mg/12,5 mg:  
Κίτρινα, στρογγυλά, διαμέτρου 9,5 mm, με λοξότμητες άκρες, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ» στη μία πλευρά και «06» στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zyteba 40 mg/10 mg/12,5 mg:  
Ροζ, στρογγυλά, διαμέτρου 9,5 mm, με λοξότμητες άκρες, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ» στη μία πλευρά και «03» στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zyteba 40 mg/5 mg/25 mg:

Κίτρινα, σε σχήμα κάψουλας, διαμέτρου 12,8x6 mm, με λοξότοιμητες άκρες, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ» στη μία πλευρά και «04» στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zyteba 40 mg/10 mg/25 mg:

Ροζ σε σχήμα κάψουλας, διαμέτρου 12,8x6 mm, με λοξότοιμητες άκρες, με χαραγμένη την ένδειξη «ΟΑ» στη μία πλευρά και «02» στην άλλη πλευρά.

#### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

##### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

##### Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Zyteba 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 Zyteba ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, 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 Zyteba είναι 1 δισκίο την ημέρα.

##### Επιπρόσθετη θεραπεία

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

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

Το Zyteba 40 mg/10 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Zyteba (40+5+12,5) mg.

Το Zyteba 40 mg/5 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg και την αμλοδιπίνη 10 mg, οι οποίες λαμβάνονται ως συνδυασμός δύο συστατικών ή με το Zyteba (40+5+12,5) mg.

Το Zyteba 40 mg/10 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με Zyteba (40+10+12,5) mg ή με το Zyteba (40+5+25) mg.

Μία σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών προτείνεται πριν την αλλαγή στον τριπλό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, άμεση αλλαγή από τον διπλό στον τριπλό συνδυασμό μπορεί να ληφθεί υπόψη.

#### Θεραπεία υποκατάστασης

Οι ασθενείς που ελέγχονται με σταθερές δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι οποίες λαμβάνονται την ίδια ώρα ως σκεύασμα δύο συστατικών (μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ή μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αλλάξουν σε Zyteba που περιέχει τις ίδιες δόσεις των συστατικών αυτών.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Zyteba είναι (40+10+25) mg ημερησίως.

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

Προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, συνιστάται για τους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Zyteba (40+10+25) mg ημερησίως.

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

Πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη χρήση του σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους. Προτείνεται ιδιαίτερη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) είναι Zyteba (20+5+12,5) mg, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με τη δοσολογία των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στον ορό του καλίου και της κρεατινίνης στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

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

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Zyteba πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέγιστη δόση Zyteba, δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/5 mg/12,5 mg μια φορά ημερησίως. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις δοσολογίας. Ως εκ τούτου, το Zyteba θα πρέπει να χορηγείται

με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

Η χρήση του Zyteba αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2), χολόσταση ή απόφραξη των χοληφόρων (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο σταθερός συνδυασμός δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης στοιχείων 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 πρέπει να μασάται και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Το Zyteba μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, τα 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 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, υπονατρίαμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

Η ταυτόχρονη χρήση Zyteba με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην, αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

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

- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Σοβαρή υπόταση.
- Απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (π.χ. σοβαρού βαθμού στένωσης 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:

Είναι δυνατό να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή έλλειψη νατρίου, ως αποτέλεσμα εντατικής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου, ιδιαίτερα έπειτα από την πρώτη δόση. Συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν τη χορήγηση του Zyteba ή προσεκτική ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης:

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

### Νεφραγγειακή υπέρταση:

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

### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Zyteba χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στον ορό του καλίου και της κρεατινίνης.

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

Αζωθαιμία, σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Εάν γίνει εμφανής προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, προσεκτική επανεκτίμηση της θεραπείας είναι απαραίτητη, λαμβάνοντας υπόψη ότι πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με διουρητικά.

Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζιδης 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 (ΣΡΑΑ): Έχει αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλαιμίας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτασίνης - Αλδοστερόνης μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Αν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και ο ασθενής να υπόκειται σε συχνή και στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

### Ηπατική δυσλειτουργία:

Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, είναι αυξημένη η έκθεση στην αμλοδιπίνη και την μεδοξομλική ολμεσαρτάνη (βλέπε 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 επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο.

Όταν το Zyteba χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και να χρησιμοποιείται με προσοχή, τόσο στην έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

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

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

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

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

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

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στην γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλέπε παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει εκδήλος κατά τη διάρκεια της 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, περιοδική εξέταση των ηλεκτρολυτών του ορού, πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης της υδροχλωροθειαζιδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές ύδατος ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων υποκαλιαιμίας, υπονατριάιμίας και υποχλωραϊκής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής ύδατος ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηροστομία, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιθέτως, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) μέσω του συστατικού του Zyteba, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδους διαβήτη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς σε κίνδυνο. Η ταυτόχρονη χορήγηση Zyteba 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) (βλέπε παράγραφο 4.5) πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

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

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα 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 τη διενέργεια ελέγχου της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς

Έχει δείχθει ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Σε ζεστό καιρό, υπονατρίαμια εξ' αραίωσης μπορεί να συμβεί σε οιδηματώδεις ασθενείς.

#### Λίθιο:

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η συγχρόνηση του Zytex με το λίθιο δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Καρδιακή ανεπάρκεια:

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ενδέχεται να αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα 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 και/ή προοδευτική άζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

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

#### Εντεροπάθεια τύπου κοιλιόκακης:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, που πιθανόν προκλήθηκε από μια τοπική καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Ατροφία των λαχών έχει συχνά φανεί σε βιοψίες εντέρου ασθενών. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, και απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ολμεσαρτάνη αμέσως και δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη διακοπή, θα πρέπει να ληφθεί περαιτέρω συμβουλή από ειδικό (π.χ. έναν γαστρεντερολόγο).

#### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτερογενές Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας:

Η υδροχλωροθειαζίδη, ένα σουλφοναμίδιο, μπορεί να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, οδηγώντας σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και συνήθως συμβαίνουν εντός

ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη του φαρμάκου. Εάν δεν υποβληθεί σε θεραπεία, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζιδης το ταχύτερο δυνατόν. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, θα πρέπει να εξετάζονται άμεσες ιατρικές ή χειρουργικές θεραπείες. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδιο ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζιδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζιδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Zyteba θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζιδης.

#### Κύηση:

Δεν πρέπει να ξεκινά η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το Zyteba δεν ενδείκνυται σε παιδιά και έφηβους κάτω των 18 ετών.

#### Ηλικιωμένοι:

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

#### Φωτοευαισθησία:

Περιπτώσεις φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας συμβούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Zyteba, προτείνεται η διακοπή της θεραπείας. Αν η επαναχορήγηση διουρητικού θεωρηθεί αναγκαία, προτείνεται να προστατεύονται οι περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο ή στο τεχνητό 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 υδροχλωροθειαζιδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζιδης 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 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).

#### Λοιπά:

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

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

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση των θειαζιδικών διουρητικών.

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική δράση της ολμεσαρτάνης είναι κατά τι μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, εντούτοις, αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε κάποια από τις τρεις κλινικές μελέτες με τη δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, στην οποία περιλαμβάνονταν ασθενείς της μαύρης φυλής (30%), βλέπε επίσης παράγραφο 5.1.

#### Νάτριο

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

#### Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης Lapp-λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης του Zyteba:

#### 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 Zyteba σε συνδυασμό με το λίθιο δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

#### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### Βακλοφαίνη:

Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Τα ΜΣΑΦ (δηλ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3 g/ημέρα), αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Σε ορισμένους ασθενείς με υποβαθμισμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένους με υποβαθμισμένη νεφρική λειτουργία) η συγχρόνηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ικανοποιητικές ποσότητες υγρών και να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας και, εν συνεχεία, περιοδικά.

#### Συγχρόνηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

*Αμιφοσίνη:*

Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

*Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:*

Η αντιυπερτασική δράση του Zyteba μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:*

Μπορεί να ενισχυθεί η ορθοστατική υπόταση.

#### Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

##### Δεν συνιστάται η συγχρόνηση

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

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

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:*

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

##### Επιπλέον πληροφορίες

*Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων υδροχλωρικής κολεσεβελάμης και της ολμεσαρτάνης μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της (t<sub>1/2</sub>).

Χορήγηση της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βερφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Η συγχορήγηση της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δυο παραγόντων, σε υγιή άτομα.

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

#### Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

##### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### *Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη*

##### Αναστολείς του CYP3A4:

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

##### Επαγωγείς του CYP3A4:

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (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 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 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 στην μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στην αντίστοιχη δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

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

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

**Τακρόλιμους:** Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει τακρόλιμους απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους ως καταλλήλως.

**Μηχανιστικός Στόχος των Αναστολέων Ραπαμυκίνης (mTOR):** Οι αναστολείς mTOR όπως το σιρόλιμους, το τεμισιρόλιμους και το εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

**Κυκλοσπορίνη:** Σε μία προοπτική μελέτη σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, παρατηρήθηκε μία αύξηση κατά μέσο όρο 40% στα ελάχιστα επίπεδα (trough levels) της κυκλοσπορίνης, όταν χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με την αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση Zytelba με κυκλοσπορίνη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε κυκλοσπορίνη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ελάχιστα επίπεδα (trough levels) της κυκλοσπορίνης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης, όπως κρίνεται απαραίτητο.

#### Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την υδροχλωροθειαζίδη:

##### *Δεν συνιστάται η συγχορήγηση*

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:*

Η απώλεια του καλίου που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 4.4) μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενόξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G ή παράγωγα του σαλικυλικού οξέος). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η συγχορήγηση αυτή.

##### *Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή*

##### *Άλατα ασβεστίου:*

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν το ασβέστιο του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Αν πρέπει να συνταγογραφηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και να ρυθμίζεται ανάλογα η δόση του ασβεστίου.

##### *Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:*

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:*

Η υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία που προκαλείται από τις θειαζίδες μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών που επάγονται από τη δακτυλίτιδα.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:*

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και ΗΚΓ όταν το Zyteba συγχωρηγείται με φάρμακα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα κατωτέρω φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), καθώς η υποκαλιαιμία είναι ένας παράγοντας που προδιαθέτει σε κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ια (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη)
- Αντιαρρυθμικά τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. μπεπριδύλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη ΙV, αλοφαντρίνη, μίζολαστίνη, πενταμιδίδη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίδη, βινκαμίδα ΙV).

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά του σκελετικού μυός (π.χ. τουβοκουραρίνη):*

Η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίδη):*

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των διουρητικών θειαζιδικού τύπου από τη μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού στομαχικής εκκένωσης.

*Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη):*

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μετοφορμίνη:*

Η μετοφορμίνη πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που μπορεί να προκληθεί από πιθανή νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

*Β-αποκλειστές και διαζοξίδη:*

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης.

*Συμπαθομιμητικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη):*

Η δράση των συμπαθομιμητικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. προβενεσίδη, σουλφιπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):*

Η αναπροσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμάκων ενδέχεται να είναι απαραίτητη, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Η αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφιπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Η συγχωρήγηση μιας θειαζίδης μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αμανταδίδη:*

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίδη.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη):*

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

*Σαλικυλικά:*

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

*Μεθυλντόπα:*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας κατά τη συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπα.

*Κυκλοσπορίνη:*

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και των 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 την δοξυκυκλίνη.

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

##### Κύηση

Η χρήση του Zyteba αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Λόγω των δράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού κατά τη διάρκεια της κύησης, η χρήση του Zyteba δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Μεδοξομυλική ολμεσαρτάνη*

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

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

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

Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II από το 2ο τρίμηνο και μετά, συνιστάται να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

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

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου μπορεί να μειώσει την αιμάτωση στον εμβρυϊκό πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοκυττοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται για οίδημα κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου της μείωσης του όγκου του πλάσματος και της αιματικής ροής στον πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να ληφθεί άλλη θεραπεία.

#### *Αμλοδιπίνη*

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

#### Θηλασμός

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Zyteba δεν συνιστάται και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα των 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 διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση, η οποία μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Zyteba κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Zyteba λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, οι δόσεις θα πρέπει να είναι όσον το δυνατόν χαμηλότερες.

#### Γονιμότητα

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη με επίμυες, βρέθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στην γονιμότητα των αρρένων (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εντούτοις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της δόσης σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης εξετάστηκε σε κλινικές μελέτες, σε 7.826 ασθενείς που λάμβαναν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες για το Zyteba, από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον πίνακα 1, καθώς και για τα επί μέρους συστατικά, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφαλείας των μεμονωμένων συστατικών.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης 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 δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης και των συστατικών μεμονωμένα

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθειαζίδη



		υδρογλωροθει ιαζίδης			
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Λοίμωξη του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές			
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές			
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	Συχνές		
	Σιελαδενίτιδα				Σπάνιες
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)				Μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών				Σπάνιες
	Ουδετεροπενία/ακοκκι οκυτταραιμία				Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία				Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία				Σπάνιες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνές		
	Υπερευαισθησία σε φάρμακο			Πολύ σπάνιες	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες		
	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές			Συχνές
	Ανορεξία				Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία				Συχνές
	Υπερασβεστιαίμια				Συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες	Συχνές
	Υπομαγνησισαιμία				Συχνές
	Υπονατριαίμια				Συχνές
	Υποχλωραιμία				Συχνές
	Υπερτριγλυκεριδαίμια		Συχνές		Πολύ συχνές
	Υπερχοληστερολαιμία				Πολύ συχνές
	Υπερουριχαιμία		Συχνές		Πολύ συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση				Πολύ σπάνιες
	Υπεραμυλασαιμία				Συχνές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Κατάσταση σύγχυσης			Σπάνιες	Συχνές
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Απάθεια				Σπάνιες
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές	
	Ανησυχία				Σπάνιες
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανομένο υ του άγχους)			Όχι συχνές	

	Διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αύπνιας)			Όχι συχνές	Σπάνιες
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες
	Ζάλη θέσης	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	
Εξωπυραμιδική διαταραχή			Μη γνωστές		
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας, θαμπής οράσεως)			Συχνές	Σπάνιες
	Δακρύρροια μειωμένη				Σπάνιες
	Επιδείνωση μυωπίας				Όχι συχνές
	Ξανθοψία				Σπάνιες
	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παράγραφο 4.4)				Μη γνωστές
Αποκόλληση του χοριοειδούς				Μη γνωστές	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές		Σπάνιες
	Εμβοές			Όχι συχνές	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Αίσθημα παλμών	Συχνές		Συχνές	
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές			
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες	
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπ. επιδείνωσης της στηθάγχης)	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπόταση	Συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Έξαψη	Όχι συχνές		Συχνές	

	Ορθοστατική υπόταση				Όχι συχνές
	Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης νεκρωτικής αγγειίτιδας)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρόμβωση				Σπάνιες
	Εμβολή				Σπάνιες
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	
	Βρογχίτιδα		Συχνές		
	Δύσπνοια			Συχνές	Σπάνιες
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές		
	Ρινίτιδα		Συχνές	Όχι συχνές	
	Οξεία διάμεση πνευμονία				Σπάνιες
	Αναπνευστική δυσχέρεια				Όχι συχνές
	Πνευμονικό οίδημα				Σπάνιες
	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)				Πολύ σπάνιες
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	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 (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)			Συχνές	
	Μετεωρισμός				Συχνές
	Δυσπεψία		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 τύπου κοιλιοκάκης (βλέπε παράγραφο 4.4)			Πολύ σπάνιες	
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Οξεία χολοκυστίτιδα				Σπάνιες
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Αλωπεκία			Όχι συχνές	
	Αγγειοοίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	
	Αλλεργική		Όχι συχνές		

	δερματίτιδα				
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες	
	Ερύθημα				Όχι συχνές
	Αντιδράσεις προσομοιάζουσες τον δερματικό ερυθματώδη 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
	Επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου				Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Μη γνωστές	
	Δυσχρωματισμός δέρματος			Όχι συχνές	
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες	
	Κνίδωση		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Μυϊκός σπασμός	Συχνές	Σπάνιες	Συχνές	
	Οίδημα άρθρωσης	Συχνές			
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές			Σπάνιες
	Οίδημα αστραγάλου			Συχνές	
	Αρθραλγία			Όχι συχνές	
	Αρθρίτιδα		Συχνές		
	Πόνος στην πλάτη		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πάρεση				Σπάνιες
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Σκελετικός πόνος		Συχνές		
	<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Πολλακιουρία	Συχνές		
Αυξημένη συχνότητα ούρησης				Όχι συχνές	
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια			Σπάνιες		
Αιματουρία			Συχνές		
Διαταραχές ούρησης				Όχι συχνές	
Νυκτουρία				Όχι συχνές	
Διάμεση νεφρίτιδα					Σπάνιες
Νεφρική ανεπάρκεια			Σπάνιες		Σπάνιες
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές	
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της</b>	Εξασθένηση	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές		
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές	

οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πυρετός				Σπάνιες
	Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της γρίπης		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
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Συχνές			
	Κάλιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές			
	Γάμμα γλουταμυλική τρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές			
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (κυρίως συνοδά χολόσταση)	
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές		
	Σωματικό βάρος μειωμένο			Όχι συχνές	
	Σωματικό βάρος αυξημένο			Όχι συχνές	

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με την πρόσληψη των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Μεμονωμένα περιστατικά εξωπυραμυδικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν 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).

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, με έναν σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης και δεν έχουν ακόμα αναφερθεί για το σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, την μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία ή την αμλοδιπίνη ως μονοθεραπεία ή έχουν αναφερθεί σε μεγαλύτερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 2):

**Πίνακας 2: Συνδυασμός μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Γενετήσια ορμή μειωμένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Οίδημα με εντύπωμα
	Όχι συχνές	Λήθαργος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Άλγος στα άκρα

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία ενός σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στην αγορά, ενώ δεν έχουν αναφερθεί ακόμα για το σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία ή την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία ή έχουν αναφερθεί σε μεγαλύτερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 3):

<b>Πίνακας 3: Συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης</b>		
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 αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

#### **Ελλάδα**

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

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου

## 4.9 Υπερδοσολογία

### *Συμπτώματα:*

Η μέγιστη δοσολογία του Zyteba είναι (40+10+25) mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερδοσολογίας με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους. Η πιο πιθανή επίδραση της υπερδοσολογίας με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης είναι η υπόταση.

Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Θα μπορούσε να παρουσιαστεί βραδυκαρδία εάν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού νεύρου).

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.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και αφυδάτωση, που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης.

Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκό σπασμό και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

### *Αντιμετώπιση:*

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Zyteba, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διαχείριση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα από την κατάποση 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 και 2 ώρες μετά την κατάποση της αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι ελαττώνει ουσιαστικά την απορρόφηση του φαρμάκου.

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας με Zyteba απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας και της λειτουργίας των πνευμόνων, ανύψωσης κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στην απέκκριση ούρων.

Αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, αρκεί να μην υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των επιδράσεων από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου.

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

Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό ότι θα προσφέρει βοήθεια. Η επίδραση της αιμοδιύλισης επί της ολμεσαρτάνης ή της υδροχλωροθειαζίδης δεν είναι γνωστή.

Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη και η ολμεσαρτάνη απομακρύνονται με αιμοδιύλιση δεν έχει αποδειχθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και διουρητικά.

Κωδικός ATC: C09DX03

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη*

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (τύπου AT<sub>1</sub>). Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναπορρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη εμποδίζει την αγγειοσυσπαστική δράση και την δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT<sub>1</sub> σε ιστούς, περιλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT<sub>1</sub>) της αγγειοτασίνης II από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, ενώ ελαττώνονται μερικώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος.

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας μετά από μακρόχρονη θεραπεία ή απότομης αντανεκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Η χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά την ημέρα παρέχει μια αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μέχρι τη λήψη της επόμενης δόσης. Η ημερήσια, άπαξ δοσολογία οδήγησε σε παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως της ίδιας συνολικά ημερήσιας δόσης.

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

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

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



μικρολευκωματινουρίας. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΥΑ.

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

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

Η μελέτη «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 με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, διάρκειας 3,1 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας) εμφανίστηκε σε 116 ασθενείς στην ομάδα της ολμεσαρτάνης (41,1%) και σε 129 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 έως 1,24),  $p = 0,791$ ). Το δευτερεύον σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 40 ασθενείς υπό αγωγή με ολμεσαρτάνη (14,2%) και σε 53 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό τελικό σημείο περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 ασθενείς (3,5%) που λάμβαναν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, με συνολική θνητότητα 19 (6,7%) έναντι 20 (7,0%), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 8 (2,8%) έναντι 11 (3,9%) και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου 3 (1,1%) έναντι 7 (2,5%), αντίστοιχα.

#### *Αμλοδιπίνη*

Το συστατικό, αμλοδιπίνη, του Zytelba είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, ο οποίος αναστέλλει το διαμεμβρανικό έσω ρεύμα 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 λείες μυϊκές ίνες των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μία άμεση επίδραση χάλασης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, 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 παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανάκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης, μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η αμλοδιπίνη

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

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

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

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

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται «Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial» (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας MEA), ως θεραπείες πρώτης γραμμής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

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

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

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής

δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Η αγγειοτασίνη II μεσολαβεί στη σύνδεση ρενίνης-αλδοστερόνης και έτσι η συγχορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II τείνει να αντιστρέψει την απώλεια του καλίου, η οποία συσχετίζεται με θειαζιδικά διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη, η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε περίπου 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, μετά τη χορήγηση της δόσης, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6 - 12 ώρες.

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

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε 2.492 ασθενείς (67% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+25) mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, από ότι η θεραπεία με οποιονδήποτε αντίστοιχο διπλό συνδυασμό, μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg, μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg και αμλοδιπίνης 10 mg με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg, αντίστοιχα.

Το πρόσθετο αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης από τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+25) mg σε σύγκριση με τους ανάλογους διπλούς συνδυασμούς ήταν μεταξύ -3,8 και -6,7 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και μεταξύ -7,1 και -9,6 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και επετεύχθη εντός των 2 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Οι ποσοστιαίες αναλογίες των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) την 12η εβδομάδα κυμαίνονταν από 34,9% έως 46,6% για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό, συγκριτικά με το 64,3% με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+25) mg.

Σε μία δεύτερη, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη, σε 2.690 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης ((20+5+12,5) mg, (40+5+12,5) mg, (40+5+25) mg, (40+10+12,5) mg, (40+10+25) mg) οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, συγκριτικά με τους αντίστοιχους διπλούς συνδυασμούς, μεδοξομλική ολμεσαρτάνη 20 mg με αμλοδιπίνη 5 mg, μεδοξομλική ολμεσαρτάνη 40 mg με αμλοδιπίνη 5 mg και μεδοξομλική ολμεσαρτάνη 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg, αντίστοιχα, μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας.

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

Οι ποσοστιαίες αναλογίες των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής

πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και 130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) την 10η εβδομάδα κυμαίνονταν από 42,7% έως 49,6% για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό, συγκριτικά με από 52,4% έως 58,8% με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης.

Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, επιπρόσθετη μελέτη, σε 808 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς), οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς, μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με το διπλό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg, θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης οδήγησε σε αριθμητικά πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση, της τάξεως του -1,8/-1,0 mmHg, όταν έλαβαν θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+12,5) mg και μία στατιστικά σημαντική πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση της τάξεως του -3,6/-2,8 mmHg, όταν έλαβαν θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+25) mg, συγκρινόμενο με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg.

Η θεραπεία με τον τριπλό συνδυασμό τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+25) mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που έφτασαν τον στόχο της αρτηριακής τους πίεσης, συγκρινόμενο με θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg (41,3% έναντι 24,2%), ενώ θεραπεία με τον τριπλό συνδυασμό τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (40+10+12,5) mg οδήγησε σε αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που έφτασαν τον στόχο της αρτηριακής τους πίεσης συγκρινόμενο με θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg (29,5% έναντι 24,2%), σε άτομα που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τη θεραπεία του διπλού συνδυασμού.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοιο, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο, και ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Άλλες πληροφορίες:

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ευεργετική επίδραση στη νεφρική και/ή καρδιαγγειακή έκβαση και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Ως εκ τούτου, οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») ήταν μια μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος προσθήκης αλισκιρένης σε μια καθιερωμένη θεραπεία ενός αναστολέα MEA ή αποκλειστή υποδοχέων

αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδιέφεραν, (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

**Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:**

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50.000$  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 πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης 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).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, σε όλες τις υποκατηγορίες παιδιατρικού πληθυσμού με ιδιοπαθή υπέρταση.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κάθε μεμονωμένου συστατικού σε υγιείς εθελοντές.

Έπειτα από την από του στόματος λήψη του σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης σε φυσιολογικούς υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 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, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης από τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης είναι ίδια όπως και όταν λαμβάνονται ως ένας σταθερός-διπλός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, ως δισκίο ενός συστατικού ή όταν λαμβάνονται ως ένας σταθερός-διπλός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μαζί με αμλοδιπίνη, ως δισκίο ενός συστατικού στην ίδια δοσολογία. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του σταθερού συνδυασμού δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης.

#### Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

#### *Απορρόφηση:*

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

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

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

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

#### *Κατανομή:*

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

#### *Βιομετασχηματισμός:*

Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με  $^{14}C$  μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, το 10 – 16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της σε 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η ολμεσαρτάνη που απορροφάται, αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%), όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντερο-ηπατική ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης είναι ελάχιστη. Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Αποβολή:*

Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής της ολμεσαρτάνης ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Σταθερή συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά τις 2-5 μέρες χορήγησης δόσεων και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση.

#### *Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:*

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα, οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  και την AUC της ολμεσαρτάνης κατά 28% και 39%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις, μείωση στη  $C_{max}$  και AUC 4% και 15%, αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Η ημιπερίοδος αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50

– 52%, ανεξάρτητα από το αν χορηγούταν ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

*Αμλοδιπίνη:*

*Απορρόφηση:*

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα μεταξύ 6-12 ωρών από της χορηγήσεώς του. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Η απορρόφηση της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής.

*Κατανομή:*

Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*Βιομετασχηματισμός:*

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, προς αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό τη μορφή του αρχικού μορίου και 60% υπό τη μορφή μεταβολιτών.

*Αποβολή:*

Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγησή της.

*Υδροχλωροθειαζίδη:*

*Απορρόφηση:*

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο διάμεσος χρόνος για τις μέγιστες τιμές της υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης.

*Κατανομή:*

Το 68% της υδροχλωροθειαζίδης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινομενικός όγκοςκατανομής είναι 0,83-1,14 L/kg.

*Βιομετασχηματισμός:*

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο και αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ούρα, ως αναλλοίωτη δραστική ουσία.

*Αποβολή:*

Περίπου το 60% της από του στόματος δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη δραστική ουσία μέσα σε 48 ώρες. Η νεφρικήκάθαρση είναι περίπου 250-300 mL/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

## **Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς**

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, σε όλες τις υποκατηγορίες παιδιατρικού πληθυσμού με ιδιοπαθή υπέρταση.

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω):*

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στην κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq$  75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεωτέρων

ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αυτό μπορεί να συσχετίζεται εν μέρει με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένους είναι, εντούτοις, το ίδιο παρόλο που απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δόσης.

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

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης στην κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η φαρμακοκινητική της μεδοξομιλικής 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 την αιμοδιύλιση.

Η ημίσεια ζωή της υδροχλωροθειαζίδης παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Μετά από μία άπαξ δόση ολμεσαρτάνης από του στόματος, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της ολμεσαρτάνης 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι 65% υψηλότερη από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  της ολμεσαρτάνης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

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

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

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

Συνδυασμός Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης/Υδροχλωροθειαζίδης



Σε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες αποδείχθηκε ότι η συνδυασμένη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζιδής, ούτε αύξησε κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες τοξικότητες που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά, ούτε προκάλεσε οποιαδήποτε νέα τοξικότητα, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε συνεργική τοξικολογική επίδραση.

Δεν έχουν διεξαχθεί επιπλέον μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης και μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή για τον σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζιδής, με βάση το καλώς εννοούμενο προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων δραστικών συστατικών.

#### Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των AT<sub>1</sub> υποδοχέων και με αναστολείς ΜΕΑ: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη, μείωση του βάρους της καρδιάς, μια μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων).

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των AT<sub>1</sub> υποδοχέων και αναστολέων ΜΕΑ και μπορούν να ελαττωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα χλωριούχου νατρίου.

Όπως και οι άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT<sub>1</sub>, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Τα συνολικά δεδομένα ολοκληρωμένου προγράμματος δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονιδιοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος σε επίμυες ή σε διαγονιδιακά ποντίκια.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση των απογόνων μειώθηκε και παρατηρήθηκε μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία, διάταση της νεφρικής πυέλου. Σε κονίκλους δεν υπήρξε καμία ένδειξη τοξικής επίδρασης στο έμβryo.

#### Αμλοδιπίνη

##### Αναπαραγωγική τοξικολογία

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

##### Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m<sup>2</sup>). Σε μια άλλη μελέτη σε επίμυες κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε φαινυλοσουλφονική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση, βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλάκο-διεγερτικής ορμόνης (FSH) και τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

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

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

\* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Μελέτες με υδροχλωροθειαζίδη έδειξαν αμφίβολα στοιχεία για γονιδιοτοξική ή καρκινογόνο δράση σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα. Εντούτοις, η εκτεταμένη εμπειρία σε ανθρώπους με υδροχλωροθειαζίδη έχει αποτύχει να δείξει τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της και της αύξησης της νεοπλασματικής νόσου.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,  
λακτόζη μονοϋδρική,  
ποβιδόνη,  
κροσποβιδόνη,  
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο,  
ένυδρο κολλοειδές πυρίτιο,  
στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη του δισκίου:

Zyteba 20mg/5mg/12,5mg

Opadry II 85F18378 λευκή επικάλυψη:

πολυβιναλκοόλη (E1203),  
διοξειδίο του τιτανίου (E171),  
πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521),  
τάλκης (E553b)

Zyteba 40mg/5mg/12,5 mg και Zyteba 40mg/5mg/25 mg

Opadry II 85F22055 κίτρινη επικάλυψη:

πολυβιναλκοόλη (E1203),  
διοξειδίο του τιτανίου (E171),  
πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521),  
τάλκης (E553b),  
κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Zyteba 40mg/10mg/12,5 mg και Zyteba 40mg/10mg/25 mg

Opadry II 85F94526 Pink Coating

πολυβιναλκοόλη (E1203),  
διοξειδίο του τιτανίου (E171),  
πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521),  
τάλκης (E553b),  
κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

Συσκευασίες κυψέλης (blisters) από Al-OPA/Al/PVC που διατίθενται σε συσκευασίες των 28 & 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.

Λεωφ. Μαραθώνος 144,

15351 Παλλήνη Αττικής

Τηλ. +30 216 200 5600

Fax: +30 210 666 4804

E-mail: [info@innovispharma.gr](mailto:info@innovispharma.gr)

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

Zyteba (20+5+12,5) mg:

Zyteba (40+5+12,5) mg:

Zyteba (40+10+12,5) mg:

Zyteba (40+5+25) mg:

Zyteba (40+10+25) mg:

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

**20-01-2022**