

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olelom 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olelom 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Olelom 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Olelom 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης.

Olelom 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης.

Olelom 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομλικής ολμεσαρτάνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

10 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 57,50 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

20 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 115,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

40 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 230,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

10 mg: λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη S1 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος δισκίου: 6,5 mm, πάχος: 2,4 mm – 3,4 mm.

20 mg: λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη S2 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος δισκίου: 8 mm, πάχος: 3,4 mm – 4,5 mm.

40 mg: λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη S3 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 13x8 mm, πάχος: 4,3 mm – 5,5 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι 10 mg μία φορά ημερησίως. Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά σε αυτή τη δόση, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg μία φορά ημερησίως ως η βέλτιστη δόση. Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί στο μέγιστο των 40 mg ημερησίως ή μπορεί να προστεθεί αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη.

Η αντιυπερτασική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι ουσιαστικά εμφανής εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται σε 8 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του δοσολογικού σχήματος για οποιονδήποτε ασθενή.

#### *Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης)*

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (βλ. παρακάτω για συστάσεις δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία). Εάν απαιτείται η προς τα πάνω τιτλοποίηση έως τη μέγιστη δόση των 40 mg ημερησίως, πρέπει να παρακολουθείται στενά η αρτηριακή πίεση.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δοσολογίες σε αυτή την ομάδα ασθενών, η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20 - 60 ml/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως. Δεν συνιστάται η χρήση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθότι υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε παιδιά ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών είναι 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως. Σε παιδιά των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά σε αυτή τη δόση, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg μία φορά ημερησίως. Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, σε παιδιά που ζυγίζουν > 35 kg, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μπορεί να αυξηθεί στο μέγιστο των 40 mg. Σε παιδιά που ζυγίζουν < 35 kg, η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

##### Άλλος παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

## Τρόπος χορήγησης

Για τη διευκόλυνση της συμμόρφωσης, συνιστάται τα δισκία OIelom να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή, για παράδειγμα, την ώρα του προγεύματος. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται με μία επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο δίχως να μασιέται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

Απόφραξη των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

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

*Μειωμένος ενδαγγειακός όγκος:*

Σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια λόγω εντατικοποιημένης διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού άλατος, διάρροιας ή εμέτου είναι δυνατόν να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, ειδικά μετά την πρώτη δόση.

Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης.

*Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης:*

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

*Νεφραγγειακή υπέρταση:*

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση αρτηρίας μονήρους λειτουργούντος νεφρού λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

*Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:*

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό όταν η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται η χρήση της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (βλ. παραγράφους 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με πρόσφατο μόσχευμα νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:*

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 για συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία).

*Υπερκαλιαιμία:*

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ενδεχομένως να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

Ο κίνδυνος, που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος, είναι αυξημένος σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με συνοδά συμβάντα.

Πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου και να εξετάζονται άλλες εναλλακτικές.

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

- Διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (> 70 ετών).
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία: υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλείς όπως η κυκλοσπορίνη ή η τακρόλιμους, η τριμεθοπρίμη.
- Συνοδά συμβάντα, ιδίως αφυδάτωση, οξεία ρήξη καρδιακή αντιρρόπησης, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αιφνίδια επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου ορού σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Λίθιο:*

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ο συνδυασμός λιθίου και μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

#### *Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:*

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικώς δεν θα αποκριθούν σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Συνεπώς, η χρήση της μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης δεν συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς.

#### *Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:*

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, που πιθανώς να προκαλείται από μια εντοπισμένη καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Εντερικές βιοψίες ασθενών αποκάλυψαν συχνά ατροφία των λαχνών. Στην περίπτωση που ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, να αποκλειστούν άλλες αιτιολογίες. Σε περιπτώσεις όπου δεν εντοπίζεται άλλη αιτιολογία να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της μεδοξομικλικής ολμεσαρτάνης. Σε περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα εξαφανίζονται και εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης επιβεβαιώνεται μέσω βιοψίας, δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου η θεραπεία με μεδοξομικλική ολμεσαρτάνη.

#### *Εθνοτικές διαφορές:*

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, η επίδραση της ολμεσαρτάνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι κατά τι λιγότερη σε μαύρους ασθενείς απ' ό,τι σε μη-μαύρους, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό μαύρο πληθυσμό.

#### *Κύηση:*

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYAI) δεν πρέπει να ξεκινά

κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

*Άλλες:*

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

*Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):*

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Επομένως ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Το Olrelom περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δεν είναι γνωστό εάν οι αλληλεπιδράσεις στα παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων.

##### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

*Συμπληρώματα καλίου και καλιοσυντηρητικά διουρητικά:*

Βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν συνιστάται επομένως τέτοια ταυτόχρονη χρήση.

*Άλλες αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές:*

Η επίδραση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών αγωγών.

*Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δόσεις > 3 g/ημέρα και επίσης των αναστολέων COX-2) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II μπορεί να δράσουν συνεργικά μειώνοντας τη σπειραματική διήθηση. Ο κίνδυνος της ταυτόχρονης χρήσης ΜΣΑΦ και ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II συνιστάται στην εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Πρέπει να συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και τακτική ενυδάτωση του ασθενή.

Επιπροσθέτως, η ταυτόχρονη θεραπεία μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, οδηγώντας σε μερική απώλεια της

αποτελεσματικότητας.

*Δεσμευτικός παράγοντας χολικού οξέος-κολεσεβελάμη:*

Ταυτόχρονη χορήγηση του δεσμευτικού παράγοντα χολικού οξέος υδροχλωρική κολεσεβελάμη μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει τον t<sub>1/2</sub>. Χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης φαρμάκου. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλ. παράγραφο 5.2).

*Άλλες ουσίες:*

Παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης μετά τη θεραπεία με αντιόξινο (υδροξείδιο μαγνησίου αργιλίου). Η συγχορήγηση βαρφαρίνης και διγοξίνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης.

*Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)*

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) συγκριτικά με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Επιδράσεις της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

*Λίθιο:*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και λιθίου σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του συνδυασμού κριθεί απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

*Άλλες ουσίες:*

Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε ειδικές κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη, ένα αντιόξινο (υδροξείδιο μαγνησίου αργιλίου), την υδροχλωροθειαζίδη και την πραβαστατίνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις και συγκεκριμένα η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

In vitro η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις στα ένζυμα 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450, και δεν είχε καμία ή είχε ελάχιστες επαγωγικές επιδράσεις στις δραστηριότητες του κυτοχρώματος P450 του αρουραίου. Συνεπώς, δεν διεξήχθησαν μελέτες αλληλεπίδρασης in vivo με γνωστούς ενζυμικούς αναστολείς και επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, και δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ολμεσαρτάνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα παραπάνω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### *Κύηση*

Η χρήση των ΑΥΑΠ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΠ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε

αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν οδηγήσει σε σαφή συμπεράσματα. Εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μικρής αύξησης του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με ΑΥΑΠ, μπορεί να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΠ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, επιβράδυνση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ΑΥΑΠ έλαβε χώρα από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΥΑΠ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Θηλασμός

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν αλλά δεν είναι γνωστό εάν η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ollelom κατά τη γαλουχία, το Ollelom δεν συνιστάται και είναι προτιμότερη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

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

Το Ollelom έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη είναι κεφαλαλγία (7,7%), συμπτώματα τύπου γρίπης (4,0%) και ζάλη (3,7%).

Σε μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ζάλη ήταν η μόνη ανεπιθύμητη αντίδραση που σαφώς σχετίστηκε με τη θεραπεία (συχνότητα εμφάνισης 2,5% με τη μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη και 0,9% με το εικονικό φάρμακο).

Η συχνότητα εμφάνισης ήταν επίσης κατ'ελάχιστον υψηλότερη με τη μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για την υπερτριγλυκεριδαίμια (2,0% έναντι 1,1%) και για την αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (1,3% έναντι 0,7%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα:

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης από κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Αυτές παρατίθενται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).



Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερτριγλυκεριδαίμια	Συχνές
	Υπερουριχαιμία	Συχνές
	Υπερκαλιαιμία	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ήλιγγος	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα	Συχνές
	Φαρυγγίτιδα	Συχνές
	Βήχας	Συχνές
	Ρινίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αλλεργική δερματίτιδα	Όχι συχνές
	Κνίδωση	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθρίτιδα	Συχνές
	Οσφυαλγία	Συχνές
	Σκελετικός πόνος	Συχνές
	Μυαλγία	Όχι συχνές
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιματουρία	Συχνές
	Λοίμωξη του ουροποιητικού	Συχνές
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Συχνές
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές
	Συμπτώματα τύπου γρίπης	Συχνές
	Κόπωση	Συχνές

	Οίδημα προσώπου	Όχι συχνές
	Εξασθένηση	Όχι συχνές
	Αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνές
	Λήθαργος	Σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
	Ουρία αίματος αυξημένη	Συχνές
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη	Συχνές
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Σπάνιες

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με τη λήψη αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης είναι ελαφρώς αυξημένη από σπάνια σε όχι συχνή.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

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

- Η επίσταξη είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε παιδιά (δηλαδή  $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ) που δεν έχει αναφερθεί σε ενήλικες.
- Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής μελέτης 3 εβδομάδων, η επίπτωση της εμφανιζόμενης κατά τη θεραπεία ζάλης και κεφαλαλγίας σχεδόν διπλασιάστηκε σε παιδιά ηλικίας 6-17 ετών στην ομάδα υψηλής δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας για τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν διαφέρει σημαντικά από το προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Είναι διαθέσιμες περιορισμένες μόνο πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Η πιο πιθανή επίδραση υπερδοσολογίας είναι η υπόταση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ικανότητα απομάκρυνσης μέσω αιμοδιύλισης της ολμεσαρτάνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, αμιγείς, κωδικός ATC: C09CA08.

#### Μηχανισμός δράσης/Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, από στόματος δραστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT1) της αγγειοτενσίνης II. Αναμένεται να αποκλείει όλες τις διαμεσολαβούμενες από τον υποδοχέα AT1 δράσεις της αγγειοτενσίνης II, ανεξάρτητα από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτενσίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT1) της αγγειοτενσίνης II οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και των συγκεντρώσεων της αγγειοτενσίνης I και II στο πλάσμα, και σε κάποια μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης μέσω του υποδοχέα τύπου 1 (AT1).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη, μακροχρόνια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν έχει υπάρξει ένδειξη υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Χορήγηση δοσολογίας μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα των 24 ωρών μεταξύ των δόσεων. Χορήγηση δοσολογίας μία φορά ημερησίως επέφερε παρόμοια μείωση της αρτηριακής πίεσης όπως και η χορήγηση δοσολογίας δύο φορές ημερησίως στην ίδια συνολική ημερήσια δόση.

Με συνεχή θεραπεία, οι μέγιστες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνονται σε 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αν και ένα σημαντικό μέρος της επίδρασης μείωσης της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Όταν χρησιμοποιείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική και η συγχορήγηση είναι καλά ανεκτή.

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

Η μελέτη Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) διερεύνησε σε 4.447 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, νορμολευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, κατά πόσο η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας. Κατά τη διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,2 ετών, οι ασθενείς πέραν των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο, εκτός από αναστολείς MEA ή AYA.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη κατέδειξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στο χρόνο έως την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά από προσαρμογή για διαφορές στην ΑΠ η μείωση αυτή του κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. Το 8,2% (178 από 2.160) των ασθενών στην ομάδα της ολμεσαρτάνης και το 9,8% (210 από 2.139) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν μικρολευκωματινουρία.

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, εμφανίστηκαν καρδιαγγειακά επεισόδια σε 96 ασθενείς (4,3%) με ολμεσαρτάνη και σε 94 ασθενείς (4,2%) με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερη με την ολμεσαρτάνη σε σύγκριση με τη 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 θνησιμότητα (11 ασθενείς (0,5%) έναντι 12 ασθενών (0,5%)). Η συνολική θνησιμότητα με ολμεσαρτάνη ήταν αριθμητικά αυξημένη (26 ασθενείς (1,2%) έναντι 15 ασθενών

(0,7%), η οποία οφείλονταν κυρίως στον υψηλότερο αριθμό των θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης στις νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 577 τυχαιοποιημένους Ιάπωνες και Κινέζους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά τη διάρκεια διάμεσης παρακολούθησης 3,1 ετών, οι ασθενείς πέραν των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, θανάτου όλων των αιτιών) παρουσιάστηκε 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 σύνθετο δευτερεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε σε 40 ασθενείς (14,2%) που έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη και σε 53 ασθενείς (18,7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 (3,5%) ασθενείς που ελάμβαναν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, συνολική θνησιμότητα σε 19 (6,7%) έναντι 20 (7,0%), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε 8 (2,8%) έναντι 11 (3,9%) και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 3 (1,1%) έναντι 7 (2,5%), αντιστοίχως.

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσίαζαν ενδιαφέρον (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Οι αντιυπερτασικές δράσεις της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στον παιδιατρικό πληθυσμό αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 302 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από μία πλήρως μαύρη κοόρτη 112 ασθενών και μία μικτή ως προς τη φυλή κοόρτη 190 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων 38 μαύρων. Η αιτιολογία της υπέρτασης ήταν κυρίως η ιδιοπαθής υπέρταση (87% της μαύρης κοόρτης και 67% της μικτής κοόρτης). Ασθενείς που ζύγιζαν 20 έως <35 kg τυχαιοποιήθηκαν σε 2,5 mg (χαμηλή δόση) ή σε 20 mg (υψηλή δόση) μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως και ασθενείς που ζύγιζαν

≥35 kg τυχαιοποιήθηκαν σε 5 mg (χαμηλή δόση) ή σε 40 mg (υψηλή δόση) μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά σταθμισμένο ως προς το βάρος δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη τόσο σε χαμηλές όσο και σε υψηλές δόσεις μείωσε σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 6,6 και 11,9 mmHg από την έναρξη, αντίστοιχα. Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά την τυχαιοποιημένη φάση απόσυρσης διάρκειας 2 εβδομάδων, σύμφωνα με την οποία τόσο η μέση συστολική όσο και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση επέδειξαν μια στατιστικά σημαντική υποτροπή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική στους παιδιατρικούς ασθενείς τόσο με πρωτογενή όσο και με δευτερογενή υπέρταση. Όπως παρατηρήθηκε σε πληθυσμούς ενηλίκων, οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν μικρότερες σε μαύρους ασθενείς.

Στην ίδια μελέτη, 59 ασθενείς ηλικίας 1 έως 5 ετών που ζύγιζαν ≥5 kg έλαβαν 0,3 mg/kg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως για τρεις εβδομάδες σε μια φάση ανοικτής επισήμανσης και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο σε μία διπλά τυφλή φάση. Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας απόσυρσης, η μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο κατώτατο σημείο ήταν κατά 3/3 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε σε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη. Αυτή η διαφορά στην αρτηριακή πίεση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (95% C.I. -2 έως 7/-1 έως 7).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένα προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, ολμεσαρτάνη, από εστεράσες στον εντερικό βλεννογόνο και στην πυλαία κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Δεν έχει ανιχνευθεί αναλλοίωτη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή αναλλοίωτη πλευρική αλυσίδα του μορίου μεδοξομιλίου στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης από ένα δισκίο ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών περίπου μετά την από στόματος δοσολογία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και οι συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνονται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση έως και 80 mg περίπου των εφάπαξ δόσεων από στόματος.

Η τροφή είχε ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και επομένως η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο στη φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης.

Η ολμεσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), αλλά το ενδεχόμενο εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων μετατόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης μεταξύ ολμεσαρτάνης και άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων που δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό είναι χαμηλό (όπως επιβεβαιώνεται από την απουσία κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και βαρφαρίνης). Η σύνδεση της ολμεσαρτάνης στα κύτταρα του αίματος είναι αμελητέα. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια δοσολογία είναι χαμηλός (16 – 29 l).

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση από το πλάσμα ήταν τυπικά 1,3 l/h (CV, 19%) και ήταν σχετικά βραδεία σε σύγκριση με την ηπατική ροή αίματος (περίπου 90 l/h). Μετά από μία εφάπαξ δόση από στόματος μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σεσημασμένης με <sup>14</sup>C, το 10 - 16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα (στο μεγαλύτερο μέρος εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική

διαθεσιμότητα της τάξης του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η απορροφηθείσα ολμεσαρτάνη αποβάλλεται τόσο μέσω νεφρικής απέκκρισης (περίπου 40%) όσο και μέσω του ήπατος και των χοληφόρων (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ταυτοποιήθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντεροηπατική ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης είναι ελάχιστη. Δεδομένου ότι ένα μεγάλο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω των χοληφόρων οδών, η χρήση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ολμεσαρτάνης κυμάνθηκε μεταξύ 10 και 15 ώρες μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων από στόματος. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά τις πρώτες λίγες δόσεις και μετά από 14 ημέρες χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων δεν ήταν εμφανής περαιτέρω συσσώρευση. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 - 0,7 l/h και ήταν ανεξάρτητη της δόσης.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης):

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αυξήθηκε κατά περίπου 35% σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (65-75 ετών) και κατά περίπου 44% σε πολύ ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 75$  ετών) σε σύγκριση με τη νεαρότερη ηλικιακή ομάδα. Αυτό μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να σχετίζεται με μία μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

*Νεφρική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντιστοίχως, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

*Ηπατική δυσλειτουργία:*

Μετά από εφάπαξ χορήγηση από στόματος, οι τιμές AUC της ολμεσαρτάνης ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντιστοίχως, σε σχέση με τις αντίστοιχες των υγιών μαρτύρων. Το μη δεσμευμένο κλάσμα ολμεσαρτάνης στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντιστοίχως. Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν και πάλι περίπου 65% υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων. Οι μέσες τιμές C<sub>max</sub> της ολμεσαρτάνης ήταν παρόμοιες σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης μελετήθηκε σε παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η κάθαρση της ολμεσαρτάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων ασθενών όταν σταθμίζεται ως προς το σωματικό βάρος.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου

Δεσμευτικός παράγοντας χολικού οξέος-κολεσεβελάμη:

Ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μείωση 28% στη C<sub>max</sub> και μείωση 39% στην AUC της ολμεσαρτάνης. Μικρότερες επιδράσεις, μείωση 4% και 15% στη C<sub>max</sub> και AUC αντιστοίχως, παρατηρήθηκαν όταν η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη χορηγήθηκε 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50 - 52% ανεξάρτητα από το εάν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη έδειξε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη (μέσω λειτουργικών αλλαγών στους νεφρούς που προκαλούνται από την αναστολή των υποδοχέων AT1), μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναγεννητικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης εκδηλώθηκαν επίσης σε προκλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 και αναστολείς MEA και μπορούν να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση χλωριούχου νατρίου από στόματος.

Και στα δύο είδη ζώων, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων του νεφρού. Οι μεταβολές αυτές, οι οποίες είναι τυπικές επιδράσεις της κατηγορίας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης κερματισμού των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες in vitro. Σε αρκετές μελέτες in vivo όπου χρησιμοποιήθηκε μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη σε πολύ υψηλές δόσεις έως και 2.000 mg/kg από στόματος δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις. Τα συνολικά δεδομένα μιας ολοκληρωμένης δοκιμασίας γονοτοξικότητας δεικνύουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να ασκήσει γονοτοξικές επιδράσεις υπό συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος, ούτε σε αρουραίους σε μια μελέτη 2 ετών, ούτε σε ποντικούς όταν ελέγχθηκε σε δύο μελέτες καρκινογένεσης 6 μηνών όπου χρησιμοποιήθηκαν διαγονιδιακά μοντέλα.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρξε ένδειξη τερατογόνου δράσης. Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, η επιβίωση των απογόνων μειώθηκε μετά από έκθεση στη μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη και παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου μετά από έκθεση των θηλυκών στο τέλος της κύησης και κατά τη γαλουχία. Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη βρέθηκε να είναι πιο τοξική σε έγκυα κουνέλια από ότι σε έγκυους αρουραίους, ωστόσο, δεν υπήρξε ένδειξη εμβρυοτοξικής δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Διοξείδιο του τιτανίου  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Πολυ(βινυλαλκοόλη)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Κυψέλες (φύλλο OPA/Alu/PVC, φύλλο αλουμινίου - αδιαφανές): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Περιέκτης δισκίων (HDPE – αδιαφανής), πλαστικό βιδωτό πώμα (PP) με αφυγραντικό μέσο: 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

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

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

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