

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olelom HCT 20 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Olelom HCT 20 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Olelom HCT 20 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Olelom HCT 20 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

20 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη C1 στη μία πλευρά του δισκίου και διάμετρο 9 mm.

20 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκά έως υπόλευκα, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη C2 στη μία πλευρά του δισκίου και διαστάσεις 12 mm x 6 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Οι συνδυασμοί σταθερών δόσεων Olelom HCT 20 mg/12,5 mg και 20 mg/25 mg ενδείκνυνται σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Olelom HCT δεν προορίζεται για χρήση ως αρχική θεραπεία, αλλά σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ως μονοθεραπεία. Το Olelom HCT χορηγείται μία φορά ημερησίως, με ή χωρίς τροφή.

Όταν ενδείκνυται κλινικώς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στον σταθερό συνδυασμό, λαμβάνοντας υπόψη ότι η αντιυπερτασική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι μέγιστη περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών:

20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από τη βέλτιστη μονοθεραπεία με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης /12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης)

Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συνιστάται η ίδια δοσολογία του συνδυασμού όπως και για τους ενήλικες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν το Olelom HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 60 ml/min) συνιστάται περιοδική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Olelom HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Olelom HCT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.2). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού 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 διαταραγμένη ηπατική λειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το Olelom HCT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 5.2), χολόσταση και απόφραξη των χοληφόρων (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. ή σε άλλες ουσίες παράγωγα σουλφοναμιδίων (καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπονατρίαμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδαγγειακός όγκος

Σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαemia 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 συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδης.

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 φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

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

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$) (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (η κάθαρση κρεατινίνης είναι $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$). Εντούτοις, σε τέτοιους ασθενείς ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδης πρέπει να χορηγείται με προσοχή και συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου, κρεατινίνης και ουρικού οξέος στον ορό. Αζωθαιμία, σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν γίνει εμφανής προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, είναι αναγκαία η προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας, εξετάζοντας ακόμη και τη διακοπή της θεραπείας με διουρητικά. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδης σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επιπλέον, ελάχιστες μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κόματος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο. Συνεπώς απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Η χρήση συνδυασμών μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και απόφραξη χοληφόρων αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3, 5.2).

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

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

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν αναμένεται να ανταποκριθούν σε

αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του συνδυασμού μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε αυτούς τους ασθενείς.

Μεταβολικές και ενδοκρινολογικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των άλλων από στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων σε διαβητικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με θειαζίδη.

Αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά.

Υπερουριχαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ή ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προκληθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με θειαζίδες.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και σε κάθε ασθενή που λαμβάνει αγωγή με διουρητικά, πρέπει να πραγματοποιείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων υποκαλιαιμίας, υπονατριάιμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία της διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα του στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ευερεθιστότητα, η μυαλγία ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία, και οι γαστρεντερικές διαταραχές όπως η ναυτία ή ο έμετος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών από στόματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιστρόφως, λόγω του ανταγωνισμού για τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) μέσω του συστατικού μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη του συνδυασμού μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με προσοχή με τον συνδυασμό μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να μειώσει ή να αποτρέψει την επαγόμενη από διουρητικά υπονατριάιμία. Το έλλειμμα ιόντων χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η υπερασβεστιαϊμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια δοκιμασιών για τη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων.

Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαϊμία.

Υπονατριάιμία από αραίωση μπορεί να συμβεί σε οιδηματώδεις ασθενείς σε ζεστό καιρό.

Λίθιο

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και θειαζίδη σε συνδυασμό, η συγχορήγηση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με λίθιο δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

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, πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτιολογίες. Σε περιπτώσεις όπου δεν εντοπίζεται άλλη αιτιολογία πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης. Σε περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα εξαφανίζονται και εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης επιβεβαιώνεται μέσω βιοψίας, δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου η θεραπεία με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη.

Εθνοτικές διαφορές

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

Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα μπορούσε να δώσει θετικό αναλυτικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

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 AYAI θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με AYAI πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Άλλες

Γενικά σε αρτηριοσκλήρυνση, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, υπάρχει πάντα ένας κίνδυνος ότι η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη, αλλά αυτό το ενδεχόμενο είναι πιθανότερο σε ασθενείς που έχουν τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδους λύκου με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

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 (βλέπε 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.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης.

Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν σε τακτική βάση το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε 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 ενδεχομένως 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 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

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

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και συνήθως εκδηλώνονται 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 λήψης του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης άμεσων ιατρικών ή χειρουργικών θεραπειών. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή στην πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με αμφότερες τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη:

Ταυτόχρονη χρήση μη συνιστώμενη

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, σπανίως, με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου ελαττώνεται από τις θειαζίδες και κατά συνέπεια ο κίνδυνος της τοξικότητας από το λίθιο μπορεί να αυξηθεί. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης και λιθίου σε συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Βακλοφαίνη:

Μπορεί να παρουσιαστεί ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης.

Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ):

Τα ΜΣΑΦ (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ > 3 g/ημέρα, αναστολείς COX-2 και μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε ορισμένους ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη

Αμιφοστίνη:

Μπορεί να παρουσιαστεί ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οινοπνευματώδη, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:

Μπορεί να παρουσιαστεί ενίσχυση της ορθοστατικής υπότασης.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

Ταυτόχρονη χρήση μη συνιστώμενη

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

Βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν πρόκειται να συνταγογραφηθεί φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου σε συνδυασμό με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

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 $t_{1/2}$. Χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης φαρμάκου. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

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 αλσικιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) συγκριτικά με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο ΣΡΑΑ (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Πρόσθετες πληροφορίες

Παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης μετά τη θεραπεία με αντιόξινο (υδροξείδιο μαγνησίου αργιλίου).

Η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Η συγχορήγηση μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης με πραβαστατίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο συστατικών σε υγιή άτομα.

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 στον αρουραίο. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα παραπάνω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδα:

Ταυτόχρονη χρήση μη συνιστώμενη

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (βλέπε παράγραφο 4.4) μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιοδιουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, πενικιλίνη G νατριούχος ή παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Άλατα ασβεστίου:

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό λόγω μειωμένης απέκκρισης. Εάν πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία του ασβεστίου να προσαρμόζεται ανάλογα.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:

Υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία επαγόμενες από θειαζίδες μπορεί να ευνοήσουν την έναρξη καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου στον ορό:

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό και ΗΚΓ όταν ο συνδυασμός μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου στον ορό (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (κοιλιακή ταχυκαρδία) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών). Η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδα).
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπριδία, αμισουλπριδία, τιαπριδία, πιμοζιδία, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. βεπριδία, σιζαπριδία, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδία, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδία, βινκαμίνη IV).

Μη αποπολωτικά χαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):

Η δράση των μη αποπολωτικών χαλαρωτικών σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη):

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

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από στόματος παράγοντες και ινσουλίνη):

Η θεραπεία με μία θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μετοφομίνη:

Η μετοφομίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια συνδεδεμένη με την υδροχλωροθειαζίδη.

B-αποκλειστές και διαζοξίδη:

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

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη):

Η επίδραση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):

Μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοαπεκκριτικών φαρμακευτικών προϊόντων καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Πιθανόν να είναι απαραίτητη αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Η συγχορήγηση με μία θειαζίδη μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη:

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

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

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

Σαλικυλικά:

Σε περίπτωση υψηλών δόσεων σαλικυλικών η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να ενισχύσει την τοξική επίδραση των σαλικυλικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μεθυλντόπα:

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

Κυκλοσπορίνη:

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

Τετρακυκλίνες:

Η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδών αυξάνει τον κίνδυνο της επαγόμενης από τις τετρακυκλίνες αύξησης της ουρίας. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι πιθανόν να μην ισχύει για τη δοξυκυκλίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3)

Δεδομένων των επιδράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού στην κύηση, η χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Η χρήση των ΑΥΑΠ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΠ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε 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 αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (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 κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί κύηση, 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, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

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

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση της υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αιμάτωση του πλακούντα του εμβρύου και να προκαλέσει εμβρυϊκές ή νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

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

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου καμία άλλη θεραπεία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Θηλασμός

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Olelom HCT κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Olelom HCT δεν συνιστάται και είναι προτιμότερη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών με καλύτερα αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητων ή πρόωρων βρεφών.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Η χρήση του Olelom HCT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εάν το Olelom HCT χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης είναι κεφαλαλγία (2,9%), ζάλη (1,9%) και κόπωση (1,0%).

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την μείωση του όγκου το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν 1155 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 20/12,5 mg ή 20/25 mg και 466 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο για περιόδους έως και 21 μηνών, η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη θεραπεία συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Τα ποσοστά διακοπών της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοια για τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) και το εικονικό φάρμακο (3%). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης συνολικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε ανεξάρτητη από την ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών), το φύλο ή τη φυλή παρόλο που η συχνότητα ζάλης ήταν κατάτι αυξημένη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Επιπλέον, η ασφάλεια του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης /υδροχλωροθειαζίδης ως υψηλή δόση διερευνήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε 3.709 ασθενείς που έλαβαν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη σε περιεκτικότητες δόσεων 40 mg/12,5 mg και 40 mg/25 mg.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα μεμονωμένα συστατικά μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη βάσει του γνωστού προφίλ ασφαλείας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (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 σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα		
		Συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης	Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σιελαδενίτιδα			Σπάνιες
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου) ¹			Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Απλαστική αναιμία			Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών			Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία			Σπάνιες
	Λευκοπενία			Σπάνιες
	Ουδετεροπενία/ Ακοκκιοκυτταραιμία			Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία			Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία			Συχνές
	Υπερασβεστιαίμια			Συχνές
	Υπερχοληστερολαιμία	Όχι συχνές		Πολύ συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Συχνές
	Υπερκαλιαιμία		Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υποχλωραιμία			Συχνές
	Αλκάλωση υποχλωραμική			Πολύ σπάνιες
	Υποκαλιαιμία			Συχνές
	Υπομαγνησιαιμία			Συχνές
Υπονατρίαίμια			Συχνές	
Υπεραμυλασαιμία			Συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Απάθεια			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Σπάνιες
	Ανησυχία			Σπάνιες
	Διαταραχές ύπνου			Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγχυτική κατάσταση			Συχνές
	Σπασμοί			Σπάνιες
	Διαταραχές του επιπέδου συνείδησης (όπως απώλεια συνείδησης)	Σπάνιες		
	Ζάλη/Αίσθημα λιποθυμίας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες
	Απώλεια όρεξης			Όχι συχνές
Παραίσθησια			Σπάνιες	

	Ορθοστατική ζάλη	Όχι συχνές		
	Υπνηλία	Όχι συχνές		
	Συγκοπή	Όχι συχνές		
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια μειωμένη			Σπάνιες
	Παροδικό θάμβος όρασης			Σπάνιες
	Επιδείνωση προϋπάρχουσας μυωπίας			Όχι συχνές
	Ξανθοψία			Σπάνιες
	Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας			Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	
	Καρδιακές αρρυθμίες			Σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Εμβολισμός			Σπάνιες
	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Αγγειίτιδα νεκρωτική (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)			Σπάνιες
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Θρόμβωση			Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	
	Δύσπνοια			Σπάνιες
	Διάμεση πνευμονία			Σπάνιες
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Πνευμονικό οίδημα			Σπάνιες
	Αναπνευστική δυσχέρεια			Όχι συχνές
	Ρινίτιδα		Συχνές	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα			Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Ερεθισμός του στομάχου			Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Μετεωρισμός			Συχνές
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα			Σπάνιες
	Παραλυτικός ειλεός			Πολύ σπάνιες
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλέπε παράγραφο 4.4)			Πολύ σπάνιες
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Χολοκυστίτιδα οξεία		
Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)				Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Αναφυλακτικές δερματικές αντιδράσεις			Σπάνιες

	Αγγειονευρωτικό οίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Αντιδράσεις ομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκο			Σπάνιες
	Έκζεμα	Όχι συχνές		
	Ερύθημα			Όχι συχνές
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας			Όχι συχνές
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου			Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Σπάνιες
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές		
	Αρθρίτιδα		Συχνές	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Μυϊκή αδυναμία			Σπάνιες
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Άλγος άκρου	Όχι συχνές		
	Πάρεση			Σπάνιες
	Σκελετικός πόνος		Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Διάμεση νεφρίτιδα			Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Νεφρική δυσλειτουργία			Σπάνιες
	Λοίμωξη του ουροποιητικού		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	
	Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές	
	Οίδημα προσώπου		Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	
	Πυρετός			Σπάνιες
	Συμπτώματα τύπου γρίπης		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αίσθημα κακουχίας	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Άλγος		Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Αδυναμία	Όχι συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		

Ασβέστιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
Γλυκόζη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές		
Αιματοκρίτης αίματος μειωμένος	Σπάνιες		
Αιμοσφαιρίνη αίματος μειωμένη	Σπάνιες		
Λιπίδια αίματος αυξημένα	Όχι συχνές		
Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
Κάλιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Άζωτο ουρίας αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	

¹ 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 (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Δεν είναι διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις ή τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά, και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διαχείριση εξαρτάται από το χρόνο που μεσολάβησε από τη λήψη του φαρμάκου και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα άλατος και υγρών.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας με μεδοξομικική ολμεσαρτάνη αναμένονται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία μπορεί επίσης να εμφανιστεί. Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη σχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και με αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση

γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε συνδυασμό με διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA08.

Μηχανισμός δράσης / Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Ololom HCT είναι ένα συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, που μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

Χορήγηση δόσης Ololom HCT μια φορά την ημέρα παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για το 24ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από στόματος δραστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II. Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Οι δράσεις της αγγειοτενσίνης II περιλαμβάνουν την αγγειοσυστολή, τη διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, την καρδιακή διέγερση και τη νεφρική επαναρρόφιση νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αποκλείει τις αγγειοσυσπαστικές δράσεις και την έκκριση αλδοστερόνης που προάγει η αγγειοτενσίνη II αποκλείοντας τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα AT₁ σε ιστούς συμπεριλαμβανομένων του αγγειακού λείου μυϊκού ιστού και του ιστού των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτενσίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT₁) της αγγειοτενσίνης II από την ολμεσαρτάνη 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.

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 αντανάκλαστικής υπέρτασης μετά την απότομη διακοπή της θεραπείας.

Δοσολογία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά ημερησίως παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα των 24 ωρών μεταξύ των δόσεων. Δοσολογία μία φορά ημερησίως επέφερε παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης όπως και η δοσολογία 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 αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

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

Η μελέτη Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) διερεύνησε σε 4.447 ασθενείς με σακχαρώδη 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 εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΥΑ, έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο.

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 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 δοκιμή 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 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 3,1 ετών, οι ασθενείς πέραν των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας) 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.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπρόσληψης των ηλεκτρολυτών δια των νεφρικών σωληναρίων αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών μέσω των ούρων και μειώσεις του καλίου στον ορό. Ο σύνδεσμος ρενίνης-αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από την αγγειοτενσίνη II και, συνεπώς, συγχρόνηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II τείνει να αναστρέψει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται σε περίπου 2 ώρες και το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης προκαλεί αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία αυξάνει γενικά με τη δόση του κάθε συστατικού.

Σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση συνδυασμών μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/12,5 mg και 20 mg/25 mg επέφερε μια μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά την αφαίρεση του αποτελέσματος του εικονικού φαρμάκου στο κατώτατο σημείο κατά 12/7 mmHg και 16/9 mmHg, αντίστοιχα.

Η ηλικία και το φύλο δεν είχαν καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στην ανταπόκριση στη θεραπεία με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Η χορήγηση 12,5 mg και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 20 mg ως μονοθεραπεία επέφερε πρόσθετες μειώσεις στην 24ωρη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση, όπως μετρήθηκαν από την παρακολούθηση της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης, 7/5 mmHg και 12/7 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι πρόσθετες μέσες μειώσεις συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στα χαμηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με την έναρξη της θεραπείας, όπως μετρήθηκαν με τον συμβατικό τρόπο, ήταν 11/10 mmHg και 16/11 mmHg, αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε σε μακροχρόνια θεραπεία (διάρκεια ενός έτους). Η απόσυρση της θεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, με ή χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, δεν οδήγησε σε αντανάκλαστική υπέρταση.

Οι επιδράσεις του συνδυασμού σταθερής δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα δεν είναι επί του παρόντος γνωστές.

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

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 MEA 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 σημαντικά 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 MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA 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 MEA 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.

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 που αποτελούνταν από 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονταν 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα 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) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένα προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την 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 μεδοξομίλης στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης από ένα δισκίο ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών περίπου μετά την από στόματος χορήγηση δόσης 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).

Υδροχλωροθειαζίδη:

Μετά την από στόματος χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο διάμεσος χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται κατά 68% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,83 - 1,14 l/kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη:

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 μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης σεσημασμένης με ^{14}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 (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο και απεκκρίνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα. Περίπου 60% της από στόματος δόσης αποβάλλεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία εντός 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250 - 300 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10 - 15 ώρες.

Συνδυασμός μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται κατά περίπου 20% όταν συγχωρηγείται με μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη, αλλά αυτή η μικρή μείωση δεν έχει καμία κλινική σημασία. Η κινητική της ολμεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από τη συγχωρήγηση υδροχλωροθειαζίδης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης):

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (65-75 ετών) και κατά περίπου 44% σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 ετών) σε σύγκριση με τη νεαρότερη ηλικιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη τόσο στα υγιή όσο και στα υπερτασικά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με νέους υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Μετά από εφάπαξ χορήγηση από στόματος, οι τιμές AUC της ολμεσαρτάνης ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτριο βαθμού 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

μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με μετρίου βαθμού 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_{max} 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 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

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_{max} και μείωση 39% στην AUC της ολμεσαρτάνης. Μικρότερες επιδράσεις, μείωση 4% και 15% στη C_{max} και AUC αντίστοιχα 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη τοξική δράση των συνδυασμών μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αξιολογήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος για διάστημα έως έξι μήνες σε αρουραίους και σκύλους.

Όπως για κάθε μεμονωμένη ουσία και για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αυτής της κατηγορίας, το κύριο όργανο στόχος της τοξικότητας του συνδυασμού ήταν ο νεφρός. Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε νεφρικές λειτουργικές μεταβολές (αυξήσεις του αζώτου της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού). Οι υψηλές δόσεις προκάλεσαν σωληνοειδή εκφυλισμό και αναγέννηση των νεφρών των αρουραίων και των σκύλων, πιθανώς μέσω μιας αλλαγής στην αιμοδυναμική των νεφρών (μειωμένη νεφρική αιμάτωση ως αποτέλεσμα της υπότασης με σωληναριακή υποξία και εκφύλιση σωληναριακών κυττάρων). Επιπλέον, ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης) και μείωση του βάρους της καρδιάς σε αρουραίους.

Αυτά οι επιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί για άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁ και αναστολείς ACE και φαίνεται να έχουν προκληθεί από τη φαρμακολογική δράση των υψηλών δόσεων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και φαίνεται να μην σχετίζονται με τον άνθρωπο στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Μελέτες γονοτοξικότητας με τη χρήση συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, καθώς και με τα επιμέρους συστατικά δεν έχουν δείξει κανένα σημείο κλινικά σημαντικής γονοτοξικής δραστηριότητας.

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος επίδραση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν διερευνήθηκε καθώς δεν υπήρχε καμία ένδειξη σχετικών καρκινογόνων επιδράσεων για τα δύο μεμονωμένα συστατικά υπό τις συνθήκες κλινικής χρήσης.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη τερατογόνου δράσης σε ποντικούς ή αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμούς μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Όπως αναμενόταν από αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων, παρατηρήθηκε σε αρουραίους εμβρυϊκή τοξικότητα, όπως αποδεικνύεται από το σημαντικά μειωμένο βάρος του εμβρύου, όταν έλαβαν θεραπεία με συνδυασμούς μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Επικάλυψη υμενίου

Τιτανίου διοξείδιο
Τάλκης
Πολύ(βινυλαλκοόλη)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>).