

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Polarplom HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης, 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Polarplom HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,27 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,54 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,54 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,54 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14,54 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

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

Χρώματος λευκού έως σχεδόν λευκού, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα.

Διαστάσεις δισκίου: διάμετρος 8,5 mm ± 0,5 mm.

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Χρώματος ανοικτού καστανοκίτρινου έως ανοικτού καφεκίτρινου, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη C1 στη μια όψη του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Polarplom HCT 40 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Χρώματος ανοικτού ροδοπορτοκαλί, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη C2 στη μια όψη του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Χρώματος ανοικτού ροζ, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη C3 στη μια όψη του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Polarplom HCT 40 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Χρώματος ανοικτού γκριζωπού βιολετί έως ανοικτού γκρι βιολετί, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγκοπή και στις δύο όψεις του δισκίου. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Διαστάσεις δισκίου: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Polarplom HCT ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης, ο οποίος λαμβάνεται ως σκεύασμα δύο συστατικών.

Θεραπεία υποκατάστασης

Το Polarplom HCT ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, που λαμβάνεται ως σκεύασμα δύο συστατικών (μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ή μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Polarplom HCT είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Επιπρόσθετη θεραπεία

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

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

Το Polaprom HCT 40 mg/5 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Polaprom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Το Polaprom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg και αμλοδιπίνη 10 mg, οι οποίες λαμβάνονται ως συνδυασμός δύο συστατικών ή με το Polaprom HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Το Polaprom HCT 40 mg/10 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Polaprom HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg ή με το Polaprom HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Συνιστάται σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας των μεμονωμένων συστατικών πριν από τη μετάβαση στο συνδυασμό τριών συστατικών. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης μετάβασης από το συνδυασμό δύο συστατικών στο συνδυασμό τριών συστατικών.

Θεραπεία υποκατάστασης

Ασθενείς που ελέγχονται με σταθερές δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι οποίες λαμβάνονται την ίδια χρονική στιγμή ως σκεύασμα δύο συστατικών (μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη ή μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να μεταβούν σε Polaprom HCT που περιέχει τις ίδιες δόσεις των συστατικών αυτών.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Polaprom HCT είναι 40 mg/10 mg/25 mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Polaprom HCT 40 mg/10 mg/25 mg ημερησίως.

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

Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους. Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων καλίου και κρεατινίνης ορού σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Polaprom HCT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, η μέγιστη δόση του Polaprom HCT δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/5 mg/12,5 mg άπαξ ημερησίως. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις για τη δοσολογία. Ως εκ τούτου, το Polaprom HCT πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η αμλοδιπίνη πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται βραδέως σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

Το Polaprom HCT μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολόσταση και αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Η ταυτόχρονη χρήση του Polaprom HCT με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνης, το Polaprom HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με υποογκαιμία ή έλλειψη νατρίου:

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

Συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από τη χορήγηση του Polaprom HCT ή στενή ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

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:

Όταν το Polaprom HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων καλίου και κρεατινίνης ορού.

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

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

Εάν καταστεί εμφανής εξελισσόμενη νεφρική δυσλειτουργία, είναι αναγκαία η προσεκτική επανεκτίμηση της θεραπείας, εξετάζοντας το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με διουρητικά.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (π.χ. με κάθαρση κρεατινίνης < 12 ml/min).

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

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών 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.

Ηπατική δυσλειτουργία:

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

Επιπλέον, ήσσονος σημασίας μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο.

Απαιτείται προσοχή όταν το Polaprom HCT χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία.

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

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

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

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

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, λόγω της παρουσίας του συστατικού αμλοδιπίνη στο Polaprom HCT, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται η χρήση του Polaprom HCT.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:

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

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

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

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:

Όπως και 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 ανησυχία, η μυαλγία ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος (βλ. 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 ταυτόχρονη αγωγή με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιστρόφως, λόγω του ανταγωνισμού για τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) μέσω του συστατικού του Polaprom HCT, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου ορού (π.χ. ηπαρίνη)

πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή με το Polaprom HCT και να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου.

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

Οι θειαζίδες ενδέχεται να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου ορού εν απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου.

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

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

Σε ζεστό καιρό, ενδέχεται να συμβεί υπονατρίαζία εξ' αραιώσεως σε οιδηματώδεις ασθενείς.

Λίθιο:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, η συγχωρήγηση του Polaprom HCT με λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενδέχεται να αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία σε ευαίσθητα άτομα.

Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία πιθανώς να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή εξελισσόμενη αζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή. Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίων III και IV κατά NYHA), η αναφερθείσα επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης από ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας.

Εντεροπάθεια τύπου κοιλοκάκης:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί 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, και εν απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, η θεραπεία με ολμεσαρτάνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου. Εάν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη διακοπή, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παροχής περαιτέρω συμβουλής από ειδικό (π.χ. από γαστρεντερολόγο).

Χοριοειδική εξίδρωση, Οξεία Μυωπία και Δευτερογενές Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας:

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, δύναται να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, που οδηγεί σε χοριοειδική εξίδρωση με έλλειμμα στο οπτικό πεδίο, 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 αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης 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 (βλ. παράγραφο 4.8).

Κύηση:

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να σταματά αμέσως και, εάν ενδείκνυται, να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το Polaprom HCT δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι:

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

Φωτοευαισθησία:

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν συμβεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Polaprom HCT, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί αναγκαία η επαναχορήγηση διουρητικού, συνιστάται να προστατεύονται οι περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν 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 της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

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

υδροχλωροθειαζίδης.

Άλλες:

Όπως και με οποιονδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα, η 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.

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 του συστηματικού ερυθματώδους λύκου με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, η αντιυπερτασική δράση της ολμεσαρτάνης είναι κατά τι μικρότερη σε μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτό δεν παρατηρήθηκε σε μία από τις τρεις κλινικές δοκιμές με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη, στην οποία περιλαμβάνονταν μαύροι ασθενείς (30%), βλ. επίσης παράγραφο 5.1.

Το Polaprom HCT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό Polaprom HCT:

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 των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και κατά συνέπεια ο κίνδυνος τοξικότητας από το λίθιο μπορεί να αυξηθεί. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση του Polaprom HCT σε συνδυασμό με το λίθιο (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, 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:

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 επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων 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 είναι συνήθως αναστρέψιμη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. 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

Αμφοσίνη:

Μπορεί να παρουσιαστεί ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντιυπερτασική δράση του Polaprom HCT μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οινοπνευματώδη, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:

Μπορεί να παρουσιαστεί ενίσχυση της ορθοστατικής υπότασης.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

Ταυτόχρονη χρήση μη συνιστώμενη

Αναστολείς ΜΕΑ, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινη:

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 αλίσκινης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

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 αύξηση του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου σε συνδυασμό με το Polaprom HCT, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Πρόσθετες πληροφορίες

Δεσμευτικός παράγοντας χολικού οξέος-κολεσεβελάμη:

Η 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 μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλ. παράγραφο 5.2).

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

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

Η συγχορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και πραβαστατίνης δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δυο παραγόντων 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 των επίμυων. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την αμλοδιπίνη

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Αναστολείς του CYP3A4:

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

Επαγωγείς του CYP3A4:

Με τη συγχρόνηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον).

Η χορήγηση αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Δαντρολένιο (έγχυση): Σε ζώα, μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως παρατηρούνται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχρόνηση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στην αντιυπερτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

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

Σιμβαστατίνη: Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση κατά 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη συγκριτικά με τη σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Να περιορίζεται η δόση της σιμβαστατίνης έως τα 20 mg ημερησίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

Τακρόλιμους: Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχρόνηση με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από τακρόλιμους, η χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους όπου κρίνεται σκόπιμο.

Μηχανιστικός Στόχος Αναστολέων Ραπαμυκίνης (mTOR): Οι αναστολείς mTOR όπως σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής

αναστολέας του CYP3A. Με συγχορήγηση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη:

Ταυτόχρονη χρήση μη συνιστώμενη

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

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

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Άλατα ασβεστίου:

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

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:

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

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου ορού:

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου ορού και ΗΚΓ όταν το Polaprom HCT χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), καθώς η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη)
- 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, σισαπριδία, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφάντρινη, μιζολαστίνη, πενταμιδία, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδία, βινκαμίνη IV).

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

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

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

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

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από στόματος παράγοντες και ινσουλίνη):

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

Μετοφορμίνη:

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

Β-αποκλειστές και διαζοξίδη:

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

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη):

Η δράση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

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

Η προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμάκων ενδέχεται να είναι απαραίτητη, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Η αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης πιθανόν να είναι απαραίτητη. Η συγχορήγηση με θειαζίδη μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη:

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών 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 δράσεις τους.

Σαλικυλικά:

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

Μεθυλντόπα:

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκε 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

Η χρήση του Polaprom HCT αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Δεδομένων των επιδράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού στην κύηση, η χρήση του Polaprom HCT δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου 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 μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ενδεχομένως να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν ενδείκνυται, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

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

Σε περίπτωση που έχει συμβεί έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αιμάτωση του εμβρυϊκού πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και 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 στην πορεία της νόσου.

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

Αμλοδιπίνη

Δεδομένα από περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κύσεων δεν δεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του εμβρύου. Ωστόσο, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος παράτασης του τοκετού.

Θηλασμός

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Polaprom HCT δεν συνιστάται και είναι προτιμότερη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών με καλύτερα αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα των επίμων που θηλάζουν. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η ολμεσαρτάνη περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με ένα ενδοτεταρτημοριακό εύρος 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Η υδροχλωροθειαζίδα 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 Polaprom HCT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εάν το Polaprom HCT χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να είναι όσον το δυνατόν χαμηλότερες.

Γονιμότητα

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

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη με επίμους, διαπιστώθηκαν δυσμενείς επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία ενδέχεται να εμφανιστούν περιστασιακά ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση και ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης διερευνήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε 7.826 ασθενείς που έλαβαν μεδοξομικική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης από κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον πίνακα 1 όπως επίσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των επιμέρους συστατικών, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδα με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης είναι περιφερικό οίδημα, κεφαλαλγία και ζάλη.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 1: Επισκόπηση των ανεπιθύμητων ενεργειών με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης και τα μεμονωμένα συστατικά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Ολμεσαρτάνη /Αμλοδιπίνη/ Υδροχλωροθειαζίδη	Ολμεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές			
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές			
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	Συχνές		
	Σιελαδενίτιδα				Σπάνιες
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)				Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών				Σπάνιες
	Ουδετεροπενία/Ακοκκυτταραιμία				Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία				Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία				Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνές		
	Υπερευαισθησία σε φάρμακο			Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες		
	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές			Συχνές
	Ανορεξία				Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία				Συχνές
	Υπερασβεστιαίμια				Συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες	Συχνές
	Υπομαγνησισαιμία				Συχνές
	Υπονατρίαμια				Συχνές

	Υποχλωραιμία				Συχνές
	Υπερτριγλυκεριδαμία		Συχνές		Πολύ συχνές
	Υπερχοληστερολαιμία				Πολύ συχνές
	Υπερουριχαιμία		Συχνές		Πολύ συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση				Πολύ σπάνιες
	Υπεραμυλασαιμία				Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση			Σπάνιες	Συχνές
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Απάθεια				Σπάνιες
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές	
	Ανησυχία				Σπάνιες
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου άγχους)			Όχι συχνές	
	Διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας)			Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές			
	Προσυγκοπή	Όχι συχνές			
	Δυσγευσία			Όχι συχνές	
	Υπερτονία			Πολύ σπάνιες	
	Υπαισθησία			Όχι συχνές	
	Παραισθησία			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες	
	Υπνηλία			Συχνές	
	Συγκοπή			Όχι συχνές	
	Σπασμοί				Σπάνιες
	Απώλεια όρεξης				Όχι συχνές
	Τρόμος			Όχι συχνές	
	Εξωπυραμидική διαταραχή			Μη γνωστές	
	Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένων διπλωπίας, θαμπής όρασης)			Συχνές
Δακρύρροια μειωμένη					Σπάνιες
Επιδείνωση μυωπίας					Όχι συχνές
Ξανθοψία					Σπάνιες
Οξεία μυωπία, οξύ					Μη γνωστές

	γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παράγραφο 4.4)				
	Χοριοειδική εξίδρωση				Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ήλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές		Σπάνιες
	Εμβοές			Όχι συχνές	
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές		Συχνές	
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές			
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ σπάνιες	
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές	Σπάνιες
	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπ. επιδείνωσης της στηθάγχης)	
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Έξαψη	Όχι συχνές		Συχνές	
	Ορθοστατική υπόταση				Όχι συχνές
	Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης νεκρωτικής αγγειίτιδας)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Θρόμβωση				Σπάνιες
	Εμβολή				Σπάνιες
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Βρογχίτιδα			Συχνές		
Δύσπνοια				Συχνές	Σπάνιες
Φαρυγγίτιδα			Συχνές		
Ρινίτιδα			Συχνές	Όχι συχνές	
Οξεία διάμεση πνευμονία					Σπάνιες
Αναπνευστική δυσχέρεια					Όχι συχνές
Πνευμονικό οίδημα					Σπάνιες
Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)					Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές	Συχνές		Συχνές
	Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές			Συχνές
	Ξηροστομία	Όχι συχνές		Όχι συχνές	

	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων διάρροιας και δυσκοιλιότητας)			Συχνές	
	Μετεωρισμός				Συχνές
	Δυσπεψία		Συχνές	Συχνές	
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Ερεθισμός του στομάχου				Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές		
	Υπερπλασία των σύλων			Πολύ σπάνιες	
	Παραλυτικός ειλεός				Πολύ σπάνιες
	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Έμετος		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνιες		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)			Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Οξεία χολοκυστίτιδα				Σπάνιες
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		Μη γνωστές		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία			Όχι συχνές	
	Αγγειοοίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	
	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές		
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες	
	Ερύθημα				Όχι συχνές
	Αντιδράσεις προσομοιάζουσες τον δερματικό ερυθματώδη λύκο				Σπάνιες
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες	
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνές	
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας			Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

	Πορφύρα			Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες	
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου				Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Μη γνωστές	Σπάνιες
	Δυσχρωματισμός δέρματος			Όχι συχνές	
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες	
	Κνίδωση		Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκός σπασμός	Συχνές	Σπάνιες	Συχνές	
	Οίδημα άρθρωσης	Συχνές			
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές			Σπάνιες
	Οίδημα αστραγάλου			Συχνές	
	Αρθραλγία			Όχι συχνές	
	Αρθρίτιδα		Συχνές		
	Οσφυαλγία		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πάρεση				Σπάνιες
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Σκελετικός πόνος		Συχνές		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολλακιουρία	Συχνές			
	Αυξημένη συχνότητα ούρησης			Όχι συχνές	
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες		
	Αιματουρία		Συχνές		
	Διαταραχές ούρησης			Όχι συχνές	
	Νυκτουρία			Όχι συχνές	
	Διάμεση νεφρίτιδα				Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες		Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές		
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές	
	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές	
	Πυρετός				Σπάνιες
	Συμπτώματα τύπου γρίπης		Συχνές		
	Λήθαργος		Σπάνιες		

	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Οίδημα			Πολύ συχνές	
	Άλγος		Συχνές	Όχι συχνές	
	Οίδημα προσώπου		Όχι συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Σπάνιες		Συχνές
	Ουρία αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές		Συχνές
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Συχνές			
	Κάλιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές			
	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές			
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές			
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (κυρίως συνοδά χολόστασης)	
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές		
	Σωματικό βάρος μειωμένο			Όχι συχνές	
Σωματικό βάρος αυξημένο			Όχι συχνές		

*Περιστατικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας με λανθάνουσα περίοδο λίγων μηνών έως ετών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, τα οποία ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της ολμεσαρτάνης.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε χρονική συσχέτιση με τη λήψη αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Μεμονωμένα περιστατικά εξωπυραμидικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με ένα σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης και δεν έχουν ακόμα αναφερθεί για το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης, τη μεδοξομικική ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία ή την αμλοδιπίνη ως μονοθεραπεία ή έχουν αναφερθεί σε υψηλότερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 2):

Πίνακας 2: Συνδυασμός μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης

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

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με ένα σταθερό συνδυασμό δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης και δεν έχουν ακόμα αναφερθεί για το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης, τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ως μονοθεραπεία ή την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία ή έχουν αναφερθεί σε υψηλότερη συχνότητα για τον διπλό συνδυασμό (Πίνακας 3):

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Η μέγιστη δόση του Polaprom HCT είναι 40 mg/10 mg/25 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με υπερδοσολογία ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους. Η πιο πιθανή επίδραση υπερδοσολογίας με το Polaprom HCT είναι η υπόταση.

Οι πιο πιθανές επιδράσεις υπερδοσολογίας με μεδοξομική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί εάν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού νεύρου).

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

Σπάνια έχει αναφερθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εκδηλωθεί με καθυστερημένη έναρξη (24-48 ώρες μετά την κατάποση) και απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη ως συνέπεια της υπερδοσολογίας αμλοδιπίνης. Έγκαιρα μέτρα ανάνηψης (συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης με υγρά) για τη διατήρηση της αιμάτωσης και της καρδιακής παροχής μπορεί να λειτουργήσουν ως παράγοντες επίσπευσης.

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

Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκό σπασμό και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αντιμετώπιση:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Polaprom HCT, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διαχείριση εξαρτάται από το χρόνο που μεσολάβησε από την κατάποση και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

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

Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας με Polaprom HCT απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, περιλαμβανομένων στενής παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας και της λειτουργίας των πνευμόνων, ανύψωσης των κάτω άκρων και εστίασης της προσοχής στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στην απέκκριση ούρων. Ένας αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, αρκεί να μην υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να αποβεί επωφελής όσον αφορά στην αναστροφή των επιδράσεων από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου.

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

Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να αποφέρει όφελος. Η ικανότητα απομάκρυνσης της ολμεσαρτάνης ή της υδροχλωροθειαζίδης μέσω αιμοδιύλισης δεν είναι γνωστή.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες δρώντες στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYAI), άλλοι συνδυασμοί. Κωδικός ATC: C09DX03.

Το Polaprom HCT αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, της βεσυλικής αμλοδιπίνης και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζιδής. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, που μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από στόματος ενεργός, 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. Στις δράσεις της αγγειοτενσίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η καρδιακή διέγερση και η νεφρική επαναρόφηση νατρίου. Η ολμεσαρτάνη εμποδίζει την αγγειοσυσπαστική δράση και την έκκριση αλδοστερόνης που προάγει η αγγειοτενσίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας με τον υποδοχέα AT₁ σε ιστούς συμπεριλαμβανομένων του αγγειακού λείου μυϊκού ιστού και 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 ορισμένη μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη, μακροχρόνια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Χορήγηση δόσης μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μέχρι τη λήψη της επόμενης δόσης. Η άπαξ ημερήσια χορήγηση δόσης επέφερε παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης όπως και η χορήγηση δόσης δύο φορές ημερησίως της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης.

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 τη 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 επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, κατά πόσο η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας. Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο, πέραν των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, 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 Αρτηριακή Πίεση, 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 ανέπτυξαν μικρολευκωματινουρία.

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, εμφανίστηκαν καρδιαγγειακά συμβάματα σε 96 ασθενείς (4,3%) με ολμεσαρτάνη και σε 94 ασθενείς (4,2%) με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερη με την ολμεσαρτάνη εν συγκρίσει 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 θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η δοκιμή Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης στην έκβαση νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων 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 έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε εικονικό φάρμακο, πέραν των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

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 δευτερεύον σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε σε 40 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη (14,2%) και σε 53 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 (3,5%) ασθενείς που ελάμβαναν ολμεσαρτάνη έναντι 3 (1,1%) που έλαβαν 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.

Το συστατικό, αμλοδιπίνη, του Polaprom HCT είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, ο οποίος εμποδίζει το διαμεμβρανικό έσω ρεύμα των ιόντων ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στον καρδιακό και στο λείο μυ. Πειραματικά δεδομένα δεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται τόσο σε διυδροπυριδινικές όσο και σε μη διυδροπυριδινικές θέσεις σύνδεσης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική με μεγαλύτερη επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στο λείο μυ των αρτηριών, η οποία οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και επομένως και της αρτηριακής πίεσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας ή απότομης αντανάκλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, την καθιστή και την όρθια θέση. Η χρόνια χρήση αμλοδιπίνης δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις αμλοδιπίνης μειώνουν τη νεφρική αγγειακή αντίσταση και αυξάνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος χωρίς να μεταβάλλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

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

και συμπτώματα.

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

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

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

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, συμπεριλαμβανομένων: προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (> 6 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), διαγνωσθείσας υπερχοληστερόλαιας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), ενεργού καπνίσματος (21,9%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρο στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με βάση την αμλοδιπίνη και της θεραπείας με βάση τη χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτιολογία μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναρόφησης 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 η συγχορήγηση 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 συμβαίνει 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.

Αποτελέσματα Κλινικών Μελετών

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε 2.492 ασθενείς (67% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη 40 mg/10 mg/25 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης από ότι η θεραπεία με οποιοδήποτε αντίστοιχο διπλό συνδυασμό, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg και αμλοδιπίνη 10 mg με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg, αντίστοιχως.

Η επιπρόσθετη επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης από το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/10 mg/25 mg σε σύγκριση με τους ανάλογους διπλούς συνδυασμούς ήταν μεταξύ -3,8 και -6,7 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και μεταξύ -7,1 και -9,6 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και επετεύχθη εντός των 2 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Τα ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (< 140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και < 130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) την εβδομάδα 12, κυμαίνονταν από 34,9% έως 46,6% για τις ομάδες που ελάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό σε σύγκριση με το 64,3% για το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/10 mg/25 mg.

Σε μια δεύτερη, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη, σε 2.690 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τους αντίστοιχους διπλούς συνδυασμούς, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 20 mg με αμλοδιπίνη 5 mg, μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg με αμλοδιπίνη 5 mg και μεδοξομικική ολμεσαρτάνη 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg, αντίστοιχως, μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας.

Η επιπρόσθετη επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης από το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε σύγκριση με τους αντίστοιχους διπλούς συνδυασμούς ήταν μεταξύ -1,3 και -1,9 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση και μεταξύ -2,7 και -4,9 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση.

Τα ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (< 140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και < 130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) την εβδομάδα 10, κυμαίνονταν από 42,7% έως 49,6% για τις ομάδες που ελάμβαναν θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό, σε σύγκριση με από 52,4% έως 58,8% για το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη πρόσθετης θεραπείας σε 808 ασθενείς (99,9% Καυκάσιοι ασθενείς), οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με το διπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40 mg και αμλοδιπίνης 10 mg, η θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη οδήγησε σε αριθμητικά επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση, της τάξεως του -1,8/-1,0 mmHg, όταν έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη 40 mg/10 mg/12,5 mg και σε στατιστικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση, της τάξεως του -3,6/-2,8 mmHg, όταν έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη 40 mg/10 mg/25 mg, σε σύγκριση με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg.

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

αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που έφτασαν το στόχο της αρτηριακής τους πίεσης σε σύγκριση με τη θεραπεία με τον διπλό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης 40 mg με αμλοδιπίνη 10 mg (29,5% έναντι 24,2%), σε άτομα που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τη θεραπεία του διπλού συνδυασμού.

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

Άλλες πληροφορίες:

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν 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 τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά και για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές 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 μια μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μια 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 τερματίστηκε πρόωρα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης 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 πιο συχνά 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) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του κάθε επιμέρους συστατικού σε υγιή άτομα.

Μετά από την από στόματος χορήγηση ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε φυσιολογικούς υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 1,5 έως 3 ώρες, 6 έως 8 ώρες και 1,5 έως 2 ώρες, αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης από το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης είναι ίδια όπως και όταν χορηγούνται ως ένας σταθερός διπλός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης μαζί με υδροχλωροθειαζίδη ως δισκίο ενός συστατικού ή όταν χορηγούνται ως ένας σταθερός διπλός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μαζί με αμλοδιπίνη ως δισκίο ενός συστατικού στις ίδιες δοσολογίες. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

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 το 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 χορηγούμενη στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου 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 ως εκ τούτου η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

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

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 συγχωρηγούμενων δραστικών ουσιών 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 έπεται από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης είναι χαμηλός (16 – 29 l).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή:

Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης από το πλάσμα ήταν τυπικά 1,3 l/h (CV 19%) και σχετικά βραδεία συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 l/h). Μετά από μια εφάπαξ δόση από στόματος ραδιοσημασμένης με ^{14}C μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, το 10 – 16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της 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 ολμεσαρτάνη που απορροφάται, αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%), όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ταυτοποιήθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντεροηπατική ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης είναι ελάχιστη. Καθώς ένα μεγάλο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω των χοληφόρων, η χρήση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ολμεσαρτάνης κυμάνθηκε μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων από στόματος. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 2-5 μέρες χορήγησης δόσεων και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 l/ώρα και ήταν ανεξάρτητη της δόσης.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων:

Δεσμευτικός παράγοντας χολικού οξέος-κολεσεβελάμη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα, είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 28% στη C_{max} και μείωση κατά 39% στην AUC της ολμεσαρτάνης. Μικρότερες επιδράσεις, μείωση κατά 4% και κατά 15% στη C_{max} και AUC αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν όταν η μεδοξομικλή ολμεσαρτάνη χορηγήθηκε 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής 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).

Αμλοδιπίνη:

Απορρόφηση και κατανομή:

Μετά την από στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς με τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να επιτυγχάνονται μεταξύ 6-12 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογιστεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

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

Βιομετασχηματισμός και αποβολή:

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και συνάδει με την άπαξ ημερήσια χορήγηση δόσης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό στο ήπαρ σε αδρανείς μεταβολίτες και απεκκρίνεται στα ούρα σε ποσοστό 10% ως μητρική ουσία και σε ποσοστό 60% ως μεταβολίτες.

Υδροχλωροθειαζίδη:

Απορρόφηση και κατανομή:

Μετά την από στόματος χορήγηση μεδοξομικλής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο διάμεσος χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις της υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση 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:

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο και απεκκρίνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα. Περίπου το 60% της από στόματος δόσης αποβάλλεται ως

αμετάβλητη δραστική ουσία μέσα σε 48 ώρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250-300 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω):

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας \geq 75 ετών) σε σύγκριση με τη νεαρότερη ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και νεαρά άτομα. Σε ηλικιωμένους, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, γεγονός που επιφέρει αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής. Οι αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται τόσο στους υγιείς όσο και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρούς 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 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η φαρμακοκινητική της μεδοξομικικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση δεν έχει μελετηθεί.

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Μετά από εφάπαξ χορήγηση ολμεσαρτάνης από στόματος, οι τιμές AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχως, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. 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 πάλι περίπου 65% υψηλότερη από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι μέσες τιμές C_{max} της ολμεσαρτάνης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Η μεδοξομικική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).

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

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνδυασμός Μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης/Υδροχλωροθειαζίδης

Σε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες καταδείχθηκε ότι η συνδυασμένη χορήγηση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, ούτε αύξησε κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες τοξικότητες των επιμέρους παραγόντων, ούτε προκάλεσε κάποια νέα τοξικότητα, και δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά συνεργιστικές επιδράσεις.

Για το συνδυασμό ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν έχουν διεξαχθεί επιπλέον μελέτες μεταλλαξογένεσης, καρκινογένεσης και μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, με γνώμονα το καλώς εννοούμενο προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων δραστικών συστατικών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη εμφάνισε παρόμοιες επιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων και με αναστολείς MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη, μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων και αναστολείς MEA και μπορούν να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος χλωριούχου νατρίου.

Όπως και οι άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁, διαπιστώθηκε ότι η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη αυξάνει την επίπτωση της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*, αλλά όχι *in vivo*. Τα συνολικά δεδομένα ενός ολοκληρωμένου προγράμματος δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να ασκήσει γονιδιοτοξικές επιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος σε επίμυες ή σε διαγονιδιακούς ποντικούς.

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

Αμλοδιπίνη

Τοξικολογία στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες και μύες έχουν δείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση νεογνών σε δοσολογίες περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/kg.

Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* η μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m²). Σε μια άλλη μελέτη με επίμυες στην οποία σε αρσενικούς επίμυες χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση υπολογιζόμενη σε mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς επίσης και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξογένεση

Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες που έλαβαν στη διατροφή τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε επίπεδα ημερήσιας δοσολογίας των 0,5, 1,25, και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, όμοια με, και για τους επίμυες δύο φορές* η μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg υπολογιζόμενη σε mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Μελέτες μεταλλαξογένεσης δεν αποκάλυψαν καμία σχετιζόμενη με το φάρμακο επίδραση είτε σε επίπεδο γονιδίων είτε σε επίπεδο χρωμοσωμάτων.

* Με βάση σωματικό βάρος ασθενή ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Μελέτες με υδροχλωροθειαζίδη έχουν δείξει διαφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με τη γονιδοτοξική ή καρκινογόνο επίδραση σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Κυτταρίνη, πυριτωμένη μικροκρυσταλλική (κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική και πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο)

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Κοποβιδόνη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172) – μόνο για τα 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172) – μόνο για τα 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg

Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172) – μόνο για τα 40 mg/10 mg/25 mg

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu), ημερολογιακές συσκευασίες: 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20 mg/5 mg/12,5 mg: 59540/28-06-2021
40 mg/5 mg/12,5 mg: 59541/28-06-2021
40 mg/5 mg/25 mg: 59542/28-06-2021
40 mg/10 mg/12,5 mg: 59543/28-06-2021
40 mg/10 mg/25 mg: 59544/28-06-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Οκτωβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01 Δεκεμβρίου 2023

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