ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reverantza 20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Reverantza 40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Reverantza 20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Reverantza περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική – amlodipine besilate).
Reverantza 40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Reverantza περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική – amlodipine besilate).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Reverantza 20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκά στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με μεμβράνη, εγχάρακτα με "L" στη μία πλευρά, απλά από την άλλη, διαμέτρου 6,1 mm.
Reverantza 40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με μεμβράνη, εγχάρακτα με "I" στη μία πλευρά, απλά από την άλλη, με διάμετρο 8,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Reverantza ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη, ως μονοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση του Reverantza είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Το Reverantza 20 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή 5 mg αμλοδιπίνης, ως μονοθεραπεία.
Το Reverantza 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Reverantza 20 mg/5 mg.

Συνιστάται η σταδιακή τιτλοποίηση της δοσολογίας κάθε συστατικού ξεχωριστά πριν την αλλαγή σε σταθερό συνδυασμό. Απευθείας χορήγηση του σταθερού συνδυασμού από τη μονοθεραπεία μπορεί να

εξεταστεί, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Για μεγαλύτερη ευκολία, οι ασθενείς που λαμβάνουν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη, ως ξεχωριστά φάρμακα, θα μπορούσαν να αλλάζουν τη θεραπεία τους με τα δισκία Reverantza που περιέχουν τις ίδιες δόσεις των επιμέρους συστατικών.

Το Reverantza λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω)
Σε γενικές γραμμές, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους, αλλά αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνει χώρα με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).
Αν απαιτείται αύξηση της τιτλοποίησης στη μέγιστη δόση των 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ημερησίως, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η αρτηριακή πίεση.

Νεφρική δυσλειτουργία
Η μέγιστη δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60 mL/min) είναι 20 mg ολμεσαρτάνης μεδοξομιλικής άπαξ ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δόσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χρήση του Reverantza σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min) δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.2).
Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Reverantza θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.2).
Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει σχετική εμπειρία με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία.
Όπως συμβαίνει με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις δοσολογίας. Ως εκ τούτου, το Reverantza θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Η χρήση του Reverantza αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Reverantza σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση Reverantza με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 mL/min/1,73 m^2) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Λόγω του συστατικού αμλοδιπίνη, το Reverantza επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με:
- σοβαρή υπόταση.
- καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (π.χ. σοβαρού βαθμού στένωσης αορτής).
- αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:
Όταν το Reverantza χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης. Η χρήση του Reverantza δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min) (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης <12 mL/min).

Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):
Έχει αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτασίνης – Αλδοστερόνης μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).
Αν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και ο ασθενής να υπόκειται σε συχνή και στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Ηπατική δυσλειτουργία:
Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, είναι αυξημένη η έκθεση στην αμλοδιπίνη και την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Όταν το Reverantza χορηγείται σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού επηρεασμένη ηπατική λειτουργίας, η δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, η αμλοδιπίνη θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και να χρησιμοποιείται με προσοχή, τόσο στην έναρξη της θεραπείας όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Η χρήση του Reverantza σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Υπερκαλιαιμία:
Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ και αναστολείς ΜΕΑ, ενδέχεται να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά αν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού σε ασθενείς που βρίσκονται υπό κίνδυνο.
Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντων , τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου (ηπαρίνη κλπ) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

Λίθιο:
Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, η ταυτόχρονη χρήση του Reverantza με το λίθιο δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5.).

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

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

Καρδιακή ανεπάρκεια:
Λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ενδέχεται να αναμένονται μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε ευαίσθητα άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία πιθανώς να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπανίως) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.
Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με την αμλοδιπίνη, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίων ΙΙΙ και IV κατά ΝΥΗΑ), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν υψηλότερη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας.

Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:
Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, που πιθανόν προκλήθηκε από μια τοπική καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας. Ατροφία των λαχνών

έχει συχνά φανεί σε βιοψίες εντέρου ασθενών. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη και απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ολμεσαρτάνη αμέσως και δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη διακοπή, θα πρέπει να ληφθεί περαιτέρω συμβουλή από ειδικό (π.χ. έναν γαστρεντερολόγο).

Φυλετικές διαφορές:
Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ, η αντιυπερτασική δράση του Reverantza είναι κατά τι μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω της συχνότερης παρουσίας χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι:
Η αύξηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό του Reverantza: Να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συγχορήγηση:

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:
Η αντιυπερτασική δράση του Reverantza μπορεί να αυξηθεί κατά την παράλληλη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. α-αποκλειστές, διουρητικά).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το συστατικό μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, που περιέχεται στο Reverantza: Δεν συνιστάται η συγχορήγηση:

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:
Η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) είναι δυνατό να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν πρόκειται να συνταγογραφηθούν φαρμακευτικά προϊόντα που

επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με το Reverantza, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

Λίθιο:
Κατά τη συγχορήγηση λιθίου μ αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπανίως με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων του λιθίου στον ορό, καθώς και τοξικότητα. Επομένως, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Reverantza και του λιθίου (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν η συγχορήγηση του Reverantza και του λιθίου κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, του ακετυλοσαλυκιλικού οξέος (>3g/ημέρα) και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:
Όταν χορηγούνται αναστολείς της αγγειοτασίνης ΙΙ παράλληλα με ΜΣΑΦ, είναι δυνατό να ελαττωθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ και ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό. Επομένως, κατά την έναρξη τέτοιας συγχορηγούμενης θεραπείας συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:
Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων υδροχλωρικής κολεσεβελάμης και της ολμεσαρτάνης, μειώνει τη συστηματική έκθεση και τη μέγιστη συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα και μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της ($t_{1/2}$). Χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την υδροχλωρική κολεσεβελάμη μείωσε το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη δόση της υδροχλωρικής κολεσεβελάμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Επιπλέον πληροφορίες:
Έπειτα από τη θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αλουμινίου μαγνησίου), παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της ολμεσαρτάνης.
Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Η συγχορήγηση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και της πραβαστατίνης δεν προκάλεσε κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο παραγόντων, σε υγιή άτομα.
Η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου P450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική δράση στο κυτόχρωμα P450 των επίμυων. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ολμεσαρτάνης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη που περιέχεται στο Reverantza: Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη:

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

Επαγωγείς του CYP3A4:
Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την

ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες αντιυπερτασικές επιδράσεις.

Δαντρολένιο (έγχυση):
Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρειψη σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:
Η επίδραση της αμλοδιπίνης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στην αντίστοιχη δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.
Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3)
Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη σε εγκύους ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του Reverantza):
Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένα, εντούτοις, μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ,

παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία των φαρμάκων. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης ΙΙ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί η κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, αν είναι απαραίτητο , να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).
Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, συνιστάται να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του Reverantza):
Στοιχεία από περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων κύησης που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο δεν υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων ασβεστίου βλάπτουν την υγεία του εμβρύου. Εντούτοις, πιθανώς υπάρχει ο κίνδυνος παράτασης του τοκετού.
Επομένως, το Reverantza δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4.).

Θηλασμός
Η ολμεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν η ολμεσαρτάνη περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα συνεχιστεί/θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα συνεχιστεί/θα διακοπεί η θεραπεία με αμλοδιπίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα
Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Reverantza δεν συνιστάται και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα
Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σε επίμυες, βρέθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στην γονιμότητα των αρρένων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Reverantza μπορεί να έχει ήπια ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία ή κόπωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη:
Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη είναι περιφερικό οίδημα (11,3%), κεφαλαλγία (5,3%) και ζάλη (4,5%).
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα,

καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από τις επί μέρους δραστικές ουσίες, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφαλείας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:
Πολύ συχνές (≥1/10); Συχνές (≥1/100 έως < 1/10); Όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100); Σπάνιες (≥1/10.000 έως < 1/1.000); Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	**Ανεπιθύμητες Ενέργειες**	**Συχνότητα**		
		Συνδυασμός Ολμεσαρτάνης /Αμλοδιπίνης	**Ολμεσαρτάνη**	**Αμλοδιπίνη**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία			Πολύ σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση/Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Σπάνιες		Πολύ σπάνιες
	Αναφυλακτική αντίδραση		Όχι συχνές	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία			Πολύ σπάνιες
	Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία		Συχνές	
	Υπερουριχαιμία		Συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Όχι συχνές
	Αϋπνία			Όχι συχνές
	Ευερεθιστότητα			Όχι συχνές
	Γενετήσια ορμή μειωμένη	Όχι συχνές		
	Μεταβολές διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχος)			Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσγευσία			Όχι συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Υπερτονία			Πολύ Σπάνιες
	Υπαισθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Λήθαργος	Όχι συχνές		
	Παραισθησία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Περιφερική νευροπάθεια			Πολύ σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές		
	Διαταραχή ύπνου			Όχι συχνές

	Υπνηλία			Συχνές
	Συγκοπή	Σπάνιες		Όχι συχνές
	Τρόμος			Όχι συχνές
	Εξωπυραμιδική διαταραχή			Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)			Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές			Όχι συχνές
	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	Όχι συχνές (συμπ. επιδείνωσης της στηθάγχης)
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)			Όχι συχνές
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου			Πολύ Σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		Συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		
	Έξαψη	Σπάνιες		Συχνές
	Αγγειίτιδα			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	Όχι συχνές		Συχνές
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Ρινίτιδα		Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)			Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές		
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	
	Ξηροστομία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Γαστρίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Υπερπλασία των ούλων			Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές

	Παγκρεατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές		
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλέπε παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		Συχνές	Πολύ σπάνιες (ως επί το πλείστον συνάδει με χολόσταση)
	Ηπατίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Ίκτερος			Πολύ σπάνιες
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		Μη γνωστή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία			Όχι συχνές
	Αγγειονευρωτικό οίδημα		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Πολύμορφο ερύθημα			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα			Πολύ σπάνιες
	Υπεριδρωσία			Όχι συχνές
	Φωτοευαισθησία			Πολύ σπάνιες
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Οίδημα Quincke			Πολύ σπάνιες
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Δυσχρωματισμός δέρματος			Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση			Μη γνωστές
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οίδημα αστραγάλου			Συχνές
	Αρθραλγία			Όχι συχνές
	Αρθρίτιδα		Όχι συχνές	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	Μυαλγία		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Άλγος άκρου	Όχι συχνές		
	Σκελετικός πόνος		Συχνές	

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Αιματουρία		Συχνές	
	Αυξημένη συχνότητα ούρησης			Όχι συχνές
	Διαταραχή ούρησης			Όχι συχνές
	Νυκτουρία			Όχι συχνές
	Πολλακιουρία	Όχι συχνές		
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Ουρολοίμωξη		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία /ανικανότητα	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Γυναικομαστία			Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Θωρακικό άλγος		Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της γρίπης		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα	Συχνές		Πολύ συχνές
	Άλγος		Συχνές	Όχι συχνές
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
	Ουρία αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Γάμμα γλουταμυλική τρανσφεράση αυξημένη	Όχι 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 ραβδομυόλυσης σε χρονική συσχέτιση με την πρόσληψη των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ. Μεμονωμένα περιστατικά εξωπυραμιδικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:
Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη. Οι πιο πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Θα μπορούσε να παρουσιαστεί βραδυκαρδία εάν υπάρξει διέγερση του παρασυμπαθητικού (ινών πνευμονογαστρικού).
Υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη αναμένεται να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με εκσεσημασμένη υπόταση και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και δυνητικά παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και την εμφάνιση καταπληξίας με θανατηφόρο έκβαση.
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.

Αντιμετώπιση:
Αν η λήψη είναι πρόσφατη, μπορεί να εξεταστεί η επιλογή της γαστρικής πλύσης. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα άμεσα ή μέχρι και 2 ώρες μετά την κατάποση της αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι ελαττώνει ουσιαστικά την απορρόφηση του φαρμάκου.
Κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας Reverantza απαιτεί ενεργό υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της στενής παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας και της λειτουργίας των πνευμόνων, ανύψωση των κάτω άκρων και προσοχή στον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών και στην απέκκριση ούρων. Αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, αρκεί να μην υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση του. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των επιδράσεων από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου.
Καθώς η αμλοδιπίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό ότι θα προσφέρει βοήθεια. Η επίδραση της αιμοδιύλισης επί της ολμεσαρτάνης δεν είναι γνωστή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κώδικας ATC: C09DB02.

Μηχανισμός δράσης

Το Reverantza αποτελεί συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, της αμλοδιπίνης βεσυλική. Ο συνδυασμός αυτών των δύο ενεργών συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σύμφωνα με μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη , διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.940 ασθενείς (71% Καυκάσιοι και 29% μη Καυκάσιοι ασθενείς), η θεραπεία με οποιαδήποτε συνδυασμένη δόση του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις αντίστοιχες επιμέρους ουσίες, όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία. Η μέση μεταβολή στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν δοσοεξαρτώμενη: -24/-14 mmHg (συνδυασμός 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (συνδυασμός 40 mg/5 mg) και -30/-19 mmHg (συνδυασμός 40 mg/10 mg).

Το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 40 mg/5 mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 2,5/1,7 mmHg συγκριτικά με το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 20 mg/5 mg. Παρομοίως, το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 40 mg/10 mg ελάττωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά επιπλέον 4,7/3,5 mmHg συγκριτικά με το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 40 mg/5 mg.

Οι ποσοστιαίες αναλογίες των ασθενών, στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 42,5%, 51,0% και 49,1% για το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg και 40 mg/10 mg, αντίστοιχα.
Σε γενικές γραμμές, το μέγιστο αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής δράσης του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη επετεύχθη κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μια δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης της αμλοδιπίνης στη θεραπεία Καυκάσιων ασθενών, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά μετά από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 20 mg μεδοξομιλική ολμεσαρτάνης.
Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -10,6/-7,8 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 5 mg αμλοδιπίνης για 8 εβδομάδες οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,2/10,6 mmHg (p=0,0006).
Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ο στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 44,5% για το συνδυασμό 20 mg/5 mg συγκριτικά με 28,5% για τα 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

Σε μία επιπλέον μελέτη αξιολογήθηκε η προσθήκη διαφόρων δόσεων μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε Καυκάσιους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά έπειτα από 8 εβδομάδες μονοθεραπείας με 5 mg αμλοδιπίνης. Στους ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν μόνο 5 mg αμλοδιπίνης, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε κατά -9,9/-5,7 mmHg έπειτα από 8 επιπλέον εβδομάδες. Η προσθήκη 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -15,3/-9,3 mmHg και η προσθήκη 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης οδήγησε σε ελάττωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -16,7/-9,5 mmHg (p<0,0001).
Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg για τους μη διαβητικούς ασθενείς και <130/80 mmHg για τους διαβητικούς ασθενείς) ήταν 29,9% για την ομάδα που συνέχισε τη λήψη των 5 mg αμλοδιπίνης μόνο, 53,5% για το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 20 mg/5 mgκαι 50,5% για το Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 40 mg/5 mg.

Δεν είναι διαθέσιμα τυχαιοποιημένα στοιχεία από ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που να συγκρίνουν τη χρήση της μέσης δόσης της συνδυασμένης θεραπείας του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη έναντι της τιτλοποίησης στη μεγαλύτερη δόση της μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη ή ολμεσαρτάνη, δεν υπάρχουν.

Οι τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η αντιυπερτασική δράση του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη χορηγούμενου άπαξ ημερησίως διατηρούνταν κατά το μεσοδιάστημα των 24 ωρών μέχρι την επόμενη λήψη του φαρμάκου, με λόγο ύφεσης – αιχμής από 71% μέχρι 82% για τη συστολική και διαστολική απόκριση και με την 24ωρη αποτελεσματικότητα να επιβεβαιώνεται μέσω της συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.
Η αντιυπερτασική δράση του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Σε δύο ανοικτές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατεινόμενης παρακολούθησης, , η διατήρηση της αποτελεσματικότητας με χρήση του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 40 mg/5 mg αποδείχθηκε μετά από ένα χρόνο θεραπείας στο 49-67% των ασθενών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)

Το συστατικό, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, του Reverantza είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 1 (AT1) της αγγειοτασίνης II.
Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη, την ολμεσαρτάνη. Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωση της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση και την δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη II, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT1 σε ιστούς, περιλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT1) της αγγειοτασίνης II από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης I και II, ενώ ελαττώνονται μερικώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος.

Στην υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.
Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας μετά από μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.
Μετά την άπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με υπέρταση, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ωρου που μεσολαβεί μέχρι τη λήψη της επόμενης δόσης. Η ημερήσια, άπαξ δόση οδήγησε σε παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως της ίδιας συνολικά ημερήσιας δόσης.
Με τη συνεχιζόμενη θεραπεία, η μέγιστη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται κατά την εβδομάδα 8 μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

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

Η μελέτη *«Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention»* (ROADMAP) σε 4.447 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με νορμολευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε κατά πόσο η θεραπεία με ολμεσαρτάνη θα μπορούσε να καθυστερήσει την εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, εκτός από αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΥΑ.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου στο χρόνο έναρξης μικρολευκωματινουρίας, υπέρ της ολμεσαρτάνης. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές στην Αρτηριακή Πίεση, η μείωση του κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. 8,2% (178 από

2.160) των ασθενών στην ομάδα της ολμεσαρτάνης και 9,8% (210 από 2.139) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέπτυξαν μικρολευκωματινουρία.

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

Η μελέτη *«Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial»* (ORIENT) διερεύνησε τις επιδράσεις της ολμεσαρτάνης σε νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε 577 τυχαιοποιημένους Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,1 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

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

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)

Το συστατικό, αμλοδιπίνη, του Reverantza είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, ο οποίος αναστέλλει το διαμεμβρανικό έσω ρεύμα των ιόντων του ασβεστίου μέσω των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων τύπου L στα μυοκαρδιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται τόσο στις διυδροπυριδινικές όσο και στις μη διυδροπυριδινικές περιοχές σύνδεσης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειοεκλεκτική με μεγαλύτερη επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων παρά στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μία άμεση επίδραση χάλασης στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, η οποία οδηγεί σε μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και επομένως και της αρτηριακής πίεσης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, μεγάλης διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις υπότασης πρώτης δόσης, ταχυφυλαξίας έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης, μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.
Έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε ασθενείς με υπέρταση, η αμλοδιπίνη οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια, την καθιστή και την όρθια θέση. Η χρόνια χρήση της αμλοδιπίνης δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις αμλοδιπίνης ελαττώνουν τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και αυξάνουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και την αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος χωρίς να μεταβάλουν το κλάσμα διήθησης ή την πρωτεϊνουρία.

Σε μελέτες αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε κλινικές μελέτες που βασίζονται στη δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σταδίου II-IV κατά NYHA, η αμλοδιπίνη διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί καμία κλινική επιδείνωση, όπως αξιολογήθηκε

με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE), που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA, υπό θεραπεία με διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνητότητας ή συνδυασμένη θνητότητα και νοσηρότητα 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 να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα. 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.

Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου – Treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)
Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται *«Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial»* (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ), ως θεραπείες πρώτης εκλογής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

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

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

Άλλες πληροφορίες:
Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ.

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ευεργετική επίδραση στη νεφρική και/ή καρδιαγγειακή έκβαση και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής

βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και με άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Ως εκ τούτου, οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος προσθήκης αλισκιρένης σε μια καθιερωμένη θεραπεία ενός αναστολέα ΜΕΑ ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Έπειτα από την από του στόματος λήψη Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ολμεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1,5-2 ώρες και 6-8 ώρες, αντίστοιχα. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των δύο δραστικών ουσιών του Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/Αμλοδιπίνη είναι ισοδύναμα με το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης, έπειτα από τη λήψη κάθε μίας ουσίας ξεχωριστά. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης του Reverantza.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)

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

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

Η τροφή έχει ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ολμεσαρτάνης και ως εκ τούτου η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.
Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ολμεσαρτάνης που να σχετίζονται με το φύλο.

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

Βιομετατροπή και αποβολή:
Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και ήταν σχετικά αργή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από άπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με ^{14}C μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, το 10%-16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της σε 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η ολμεσαρτάνη που απορροφάται αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%), όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως ολμεσαρτάνη. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης.
Η εντερο-ηπατική ανακύκλωση της ολμεσαρτάνης είναι ελάχιστη. Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της ολμεσαρτάνης απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ο τελικός χρόνος ημιζωής της ολμεσαρτάνης ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Σταθερή συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες δόσεις και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
Ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων κολεσεβελάμη:
Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 3.750 mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα, οδήγησε σε μείωση της C_{max} και της AUC της ολμεσαρτάνης κατά 28% και 39%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις, μείωση στη C_{max} και AUC 4% και 15%, αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη. Η ημιπερίοδος αποβολής της ολμεσαρτάνης μειώθηκε κατά 50 – 52%, ανεξάρτητα από το αν χορηγούταν ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)

Απορρόφηση και κατανομή:
Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα μεταξύ 6-12 ωρών από της χορηγήσεώς του. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
Η απορρόφηση της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής.

Βιομετατροπή και αποβολή:
Ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγησή της . Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ προς αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό τη μορφή του αρχικού μορίου και 60% υπό τη μορφή μεταβολιτών.

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και αμλοδιπίνη (δραστικά συστατικά του Reverantza*)*

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών):
Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικία 65 ετών και άνω):
Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στην κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεώτερων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτό μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένους είναι, εντούτοις, το ίδιο

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

Νεφρική δυσλειτουργία:
Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης στην κατάσταση ισορροπίας αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).
Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Σε ποσοστό 10%, η ουσία αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δε σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αμλοδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί στην κανονική δοσολογία. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία:
Μετά από μία άπαξ δόση ολμεσαρτάνης από του στόματος, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της ολμεσαρτάνης 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιή άτομα, και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34 και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι 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 μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).
Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης ελαττώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC κατά περίπου 40% - 60% (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση το μη κλινικό προφίλ τοξικότητας κάθε μίας ουσίας, δεν αναμένεται επιδείνωση της τοξικότητας από τον συνδυασμό, αφού κάθε παράγοντας έχει διαφορετικούς στόχους, δηλ., οι νεφροί για την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και η καρδιά για την αμλοδιπίνη.

Σε μία τρίμηνη μελέτη ελέγχου της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης χορηγούμενου από του στόματος σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές: ελάττωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα και μεταβολές σχετικές με τους νεφρούς , οι οποίες και οι δύο πιθανώς οφείλονται στη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αλλοιώσεις στο έντερο (διάταση του αυλού και διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου του ειλεού και του κόλου), στα επινεφρίδια (υπερτροφία των σπειραματικών φλοιωδών κυττάρων και δημιουργία κενοτοπίων στα δεσμιδωτά κύτταρα του φλοιού) και υπερτροφία των πόρων του μαστικού αδένα οι οποίες είναι δυνατό να προκαλούνται από την αμλοδιπίνη. Οι μεταβολές αυτές ούτε προκάλεσαν οποιαδήποτε νέα τοξικότητα ούτε επιδείνωσαν κάποια από τις ήδη αναφερθείσες και υπάρχουσες εκδηλώσεις τοξικότητας που οφείλονταν σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε συνεργιστική τοξικολογική επίδραση.

<u>Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)</u>

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των AT_1 υποδοχέων και με αναστολείς ΜΕΑ: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη, μείωση του βάρους της καρδιάς, μια μείωση των

παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από τη φαρμακολογική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των AT_1 υποδοχέων και αναστολέων ΜΕΑ και μπορούν να ελαττωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα χλωριούχου νατρίου.
Και στα δύο πειραματόζωων, παρατηρήθηκε αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών. Αυτές οι μεταβολές, οι οποίες είναι τυπικές της επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων ΜΕΑ και άλλων ανταγωνιστών των AT_1 υποδοχέων, φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Όπως και οι άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων AT_1, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη βρέθηκε να αυξάνει την επίπτωση της θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro.* Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις σε μερικές *in vivo* μελέτες με τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε μεγάλες δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Τα συνολικά δεδομένα εμπεριστατωμένων δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η ολμεσαρτάνη είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονιδιοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν ήταν καρκινογόνος, ούτε στους επίμυες. μετά από μελέτες 2 ετών, ούτε στους μύες μετά από δύο μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών χρησιμοποιώντας διαγονιδιακά μοντέλα.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ, η επιβίωση των επιγόνων μειώθηκε μετά την έκθεση στη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και παρατηρήθηκε μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία, διάταση της νεφρικής πυέλου. Όπως και οι άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη φαίνεται ότι είναι περισσότερο τοξική σε κυοφορούντες κονίκλους από ότι σε κυοφορούντες επίμυες, ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

<u>Αμλοδιπίνη (δραστικό συστατικό του Reverantza)</u>

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

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

<u>Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση</u>
Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες όπου δόθηκε στη δίαιτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, όμοια και για τους επίμυες δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m^2) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.
Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου:
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Μακρογόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου (II) οξείδιο κίτρινο (E172) (μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Reverantza 40 mg/5 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

51 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swyssi AG
15 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main, Γερμανία
Tel : +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Reverantza 20 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 61563/30.06.2021
Reverantza 40 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 61564/30.06.2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30.06.2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22.01.2025