ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Co-Ipertas® (40+12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Ipertas® (40+25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Co-Ipertas® (40 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Co-Ipertas® (40 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση
Co-Ipertas® (40 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 292,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg επίσης περιέχει επιπλέον κίτρινη χρωστική (Sunset yellow FCF aluminium lake).

Co-Ipertas® (40 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 279,9 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Co-Ipertas® (40+12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: χρώματος ερυθροκίτρινου, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με το ΟΗ 41 στη μία πλευρά.

Co-Ipertas® (40 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: χρώματος ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με το ΟΗ 42 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Οι σταθεροί συνδυασμοί του **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg ενδείκνυνται σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση του **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg ή (40 + 25) mg είναι 1 δισκίο ημερησίως.

Το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο 40 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

Το **Co-Ipertas®** (40 + 25) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από το σταθερό συνδυασμό **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg.

Για ευκολία, ασθενείς που λαμβάνουν ξεχωριστά δισκία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μπορούν να αλλάξουν σε δισκία Co-Ipertas® (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

Το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Στους ηλικιωμένους προτείνεται η ίδια δοσολογία του συνδυασμού, όπως και στους ενήλικες.
Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το **Co-Ipertas®** αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min).
Η μέγιστη δόση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε υψηλότερες δοσολογίες σε αυτή την ομάδα των ασθενών, και συστήνεται τακτική παρακολούθηση.
Ως εκ τούτου, το **Co-Ipertas®** 40 mg/12,5 mg και 40 mg/25 mg αντενδείκνυται σε όλα τα στάδια της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2). Συστήνεται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μία αρχική δόση των 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη

μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 5.2), όπως επίσης με χολόσταση και με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο 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, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε ουσίες παράγωγα σουλφοναμίδης (καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης).

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2.)

Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπερασβεσταιμία, υπονατριαιμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση **Co-Ipertas®** 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) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου:
Σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο και/ή νάτριο, λόγω ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Τέτοιες καταστάσεις θα πρέπει να διορθωθούν πριν την χορήγηση του **Co-Ipertas®**.

Άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:
Σε ασθενείς, στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφραγγειακή υπέρταση:
Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους λειτουργούντος νεφρού, χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:
Το **Co-Ipertas®** δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min).
Η μέγιστη δόση μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς, το **Co-Ipertas®** (20 + 12,5) mg και (20 + 25) mg θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού, των επιπέδων της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος. Αζωθαιμία, σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Εάν γίνει εμφανής προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, είναι απαραίτητη η προσεκτική επανεκτίμηση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο να διακοπεί η θεραπεία με διουρητικά.
Επομένως, το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg αντενδείκνυται σε όλα τα στάδια της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).
Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του **Co-Ipertas®** σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS):
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 RAAS, 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:
Έως τώρα, δεν υπάρχει εμπειρία με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέγιστη δόση είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.
Επιπλέον, μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες, μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα, σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο. Επομένως, η χρήση του **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και απόφραξη των χοληφόρων οδών αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3, 5.2). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:
Γενικά, ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως σ' αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται η χρήση του **Co-Ipertas®**.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:
Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στην γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.
Μπορεί να εμφανιστεί υπερουριχαιμία ή να επιταχυνθεί η εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:
Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, περιοδική εξέταση των ηλεκτρολυτών του ορού, πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές υγρών ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων της υποκαλιαιμίας, της υπονατριαιμίας και της υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηροστομία, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς με έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών από του στόματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλ. παράγραφο 4.5).
Αντιθέτως, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT_1) μέσω του συστατικού μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη του **Co-Ipertas®**, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδη διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς σε κίνδυνο.
Η ταυτόχρονη χορήγηση **Co-Ipertas®** με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη), πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό επί απουσίας γνωστής διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η υπερασβεστιαιμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν τη διενέργεια ελέγχου της λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

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

Σε ζεστό καιρό, υπονατριαιμία εξ' αραιώσεως μπορεί να συμβεί σε οιδηματώδεις ασθενείς.

Λίθιο:
Όπως και με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, δεν συνιστάται η συγχορήγηση **Co-Ipertas®** και λιθίου (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:
Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη του φαρμάκου, που 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 όλα τα άλλα προϊόντα που περιέχουν ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, η αντιυπερτασική δράση του **Co-Ipertas®** είναι κάπως μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι στους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω της συχνότερης παρουσίας χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

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 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).

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας:
Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων ωρών έως και των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας χωρίς θεραπεία μπορεί να

οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η πρωταρχική θεραπεία είναι η διακοπή της πρόσληψης του φαρμάκου όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Άμεση ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να ληφθεί υπόψη εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνεται το ιστορικό αλλεργίας στην σουλφοναμίδη ή την πενικιλλίνη.

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 Co-Ipertas® 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.

Έλεγχος anti-doping:
Η υδροχλωροθειαζίδη, που περιέχεται σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε έναν έλεγχο anti-doping.

Κύηση:
Δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων 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 υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλ. 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 αγγειακή εγκεφαλική νόσο, μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου έχει αναφερθεί με την χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

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

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το συνδυασμό Co-Ipertas®:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Λίθιο:
Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπανίως με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις της συγκέντρωσης του λιθίου στον ορό, καθώς και τοξικότητα. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και κατά συνέπεια ο κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου μπορεί να αυξηθεί. Επομένως, η χρήση του Co-Ipertas® σε συνδυασμό με το λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Αν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Βακλοφαίνη:
Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):
Τα ΜΣΑΦ (δηλ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3 g/ημέρα), αναστολείς της COX-2 και μη – εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.
Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ηλικιωμένους με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά.

Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Αμιφοστίνη:
Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:
Η αντιυπερτασική δράση του **Co-Ipertas®** μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:
Μπορεί να ενισχυθεί η ορθοστατική υπόταση.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

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 (RAAS) 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 επίδρασης RAAS (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:
Με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου πρόκειται να συνταγογραφηθούν σε συνδυασμό με το **Co-Ipertas®**, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα .

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 το 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 (βλ. παράγραφο 5.2).

Συμπληρωματικές πληροφορίες

Έπειτα από 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 είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο συστατικών, σε υγιή άτομα.

Η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου P450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη δραστικότητα του κυτοχρώματος 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 υδροχλωροθειαζίδη:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:
Η απώλεια του καλίου που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχο πενικιλλίνη G ή παράγωγα του σαλικυλικού οξέος). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται αυτή η συγχορήγηση.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

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

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:
Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:
Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και ΗΚΓ όταν το **Co-Ipertas**® συγχορηγείται με φάρμακα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα κατωτέρω φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), υποκαλιαιμία ως παράγοντας που προδιαθέτει σε κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):
- Αντιαρρυθμικά τάξης Ια (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV).

Μη-εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά (π.χ. τουβοκουραρίνη):
Η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη):
Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των διουρητικών θειαζιδικού τύπου από τη μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού στομαχικής κένωσης.

Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη):
Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετφορμίνη:
Η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που μπορεί να προκληθεί από πιθανή νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

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

Συμπαθομιμητικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη):

Η δράση των συμπαθομιμητικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. προβενεσίδη, σουλφιπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):
Η 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 σουλφιπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Η συγχορήγηση μιας θειαζίδης 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.

Κυτοτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη):
Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση των κυτοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

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

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

Κυκλοσπορίνες:
Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και των επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Τετρακυκλίνες:
Η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδών αυξάνει τον κίνδυνο αύξησης της ουρίας από τις τετρακυκλίνες. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανόν δεν ισχύει για την δοξυκυκλίνη.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Λόγω των δράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού στην κύηση, η χρήση του **Co-Ipertas®** δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση του **Co-Ipertas®** αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

Επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι συμπερασματικά, εντούτοις, μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο με τους

ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης 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 υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, εφόσον είναι απαραίτητο, να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ από το 2^{ο} τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο.
Τα βρέφη, των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. 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 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου μπορεί να επηρεάσει την αιμάτωση στον εμβρυϊκό πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις, όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

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

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

<u>Θηλασμός</u>

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του **Co-Ipertas®** κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το **Co-Ipertas®** δεν συνιστάται και είναι προτιμότερες εναλλακτικές θεραπείες με εξακριβωμένο προφίλ ασφάλειας, κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Υδροχλωροθειάζιδη:
Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση, η οποία μπορεί να εμποδίσει την παραγωγή γάλακτος.
Η χρήση του **Co-Ipertas®** κατά τη διάρκεια του θηλασμού δε συνιστάται. Εάν το **Co-Ipertas®** χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις θα πρέπει να διατηρούνται όσο το δυνατόν χαμηλότερες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το **Co-Ipertas®** (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη ή κόπωση ενδέχεται να παρατηρηθούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg είναι κεφαλαλγία (2,9%), ζάλη (1,9%) και κόπωση (1,0%).

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την μείωση του όγκου που μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg ερευνήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε 3.709 ασθενών που έλαβαν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στις δόσεις των χαμηλότερων περιεκτικοτήτων, των (20 + 12,5) mg και (20 + 25) mg, μπορεί να είναι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (40 + 12,5) mg και (40 + 25) mg.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε κλινικές δοκιμές, μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση του φαρμάκου και αυθόρμητες αναφορές, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από τα μεμονωμένα συστατικά, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί η συχνότητα 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).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Σταθερός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης	Ολμεσαρτάνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	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 γνωστή

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Απλαστική αναιμία			Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών			Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία			Σπάνιες
	Λευκοπενία			Σπάνιες
	Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία			Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία			Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία			Συχνές
	Υπερασβεστιαιμία			Συχνές
	Υπερχοληστερολαιμία	Όχι συχνές		Πολύ συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Συχνές
	Υπερκαλιαιμία		Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υποχλωραιμία			Συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση			Πολύ σπάνιες
	Υποκαλιαιμία			Συχνές
	Υπομαγνησιαιμία			Συχνές
	Υπονατριαιμία			Συχνές
	Υπεραμυλασαιμία			Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Απάθεια			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Σπάνιες
	Ανησυχία			Σπάνιες
	Διαταραχές ύπνου			Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγχυτική κατάσταση			Συχνές
	Σπασμοί			Σπάνιες
	Διαταραχές της συνείδησης (όπως απώλεια της συνείδησης)	Σπάνιες		
	Ζάλη/λιποθυμική τάση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες
	Απώλεια όρεξης			Όχι συχνές
	Παραισθησία			Σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές		
	Υπνηλία	Όχι συχνές		
	Συγκοπή	Όχι συχνές		
Οφθαλμικές	Δακρύρροια μειωμένη			Σπάνιες

διαταραχές	Παροδικά θαμπή όραση			Σπάνιες
	Επιδείνωση προϋπάρχουσας μυωπίας			Όχι συχνές
	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας			Μη γνωστές
	Ξανθοψία			Σπάνιες
	Αποκόλληση του χοριοειδούς			Μη γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	
	Καρδιακές αρρυθμίες			Σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Εμβολή			Σπάνιες
	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)			Σπάνιες
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Θρόμβωση			Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	
	Δύσπνοια			Σπάνιες
	Διάμεση πνευμονία			Σπάνιες
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Πνευμονικό οίδημα			Σπάνιες
	Αναπνευστική δυσχέρεια			Όχι συχνές
	Ρινίτιδα		Συχνές	
	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα			Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Ερεθισμός του στομάχου			Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Μετεωρισμός			Συχνές
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα			Σπάνιες
	Παραλυτικός ειλεός			Πολύ σπάνιες

	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Οξεία χολοκυστίτιδα			Σπάνιες
	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)			Σπάνιες
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		Μη γνωστή	
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις του δέρματος			Σπάνιες
	Αγγειονευρωτικό οίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Δερματικές αντιδράσεις ομοιάζουσες με ερυθηματώδη λύκο			Σπάνιες
	Έκζεμα	Όχι συχνές		
	Ερύθημα			Όχι συχνές
	Εξανθεματική νόσος		Όχι συχνές	
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας			Όχι συχνές
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Επανενεργοποίηση του δερματικού ερυθηματώδους λύκου			Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Σπάνιες
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές		
	Αρθρίτιδα		Συχνές	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Μυϊκή αδυναμία			Σπάνιες
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Πόνος στα άκρα	Όχι συχνές		
	Πάρεση			Σπάνιες
	Σκελετικός πόνος		Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Διάμεση νεφρίτιδα			Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Νεφρική δυσλειτουργία			Σπάνιες

	Ουρολοίμωξη		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	
	Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές	
	Οίδημα προσώπου		Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	
	Πυρετός			Σπάνιες
	Γριπώδη συμπτώματα		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αίσθημα κακουχίας	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Πόνος		Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Αδυναμία	Όχι συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ασβέστιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Γλυκόζη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές		
	Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες		
	Αιμοσφαιρίνη αίματος μειωμένη	Σπάνιες		
	Λιπίδια αίματος αυξημένα	Όχι συχνές		
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
	Κάλιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Άζωτο ουρίας αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
	γ-γλουταμυλ τρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		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 αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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).

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:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας ή την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διαχείριση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται η πρόκληση εμέτου και/ή η πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας ενδέχεται να είναι ωφέλιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Πρέπει να παρακολουθούνται συχνά οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη του ορού. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να του αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδοαγγειακός όγκος.

Οι πιθανότερες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης αναμένονται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί βραδυκαρδία. Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται επίσης με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και αφυδάτωση, προερχόμενη από υπερβολική διούρηση. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να ενισχύσει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με τη συγχορήγηση γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την απομάκρυνση της ολμεσαρτάνης ή της υδροχλωροθειαζίδης με αιμοδιύλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης ΙΙ και διουρητικά.
Κωδικός ATC : C09D A 08.

Μηχανισμός δράσης/Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το **Co-Ipertas®** είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε ένα συστατικό ξεχωριστά.
Άπαξ ημερήσια δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μέχρι την λήψη της επόμενης δόσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ (τύπου ΑΤ1). Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις επιδράσεις της αγγειοτασίνης ΙΙ περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναπορρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αποκλείει την αγγειοσυσπαστική δράση και τη δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη ΙΙ, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα ΑΤ1 σε ιστούς, περιλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση και την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης ΙΙ. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT_1) της αγγειοτασίνης ΙΙ από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης Ι και ΙΙ και σε κάποια ελάττωση της συγκέντρωσης 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 μακρόχρονη θεραπεία ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

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

Με τη συνεχόμενη 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 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) 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 έναρξη της μικρολευκωματινουρίας. Κατά την περίοδο παρακολούθησης, μέσης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε ολμεσαρτάνη είτε 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 οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μελέτη *«Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial»* (ORIENT) ερεύνησε 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 είτε 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.

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης προκαλεί πρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες γενικά αυξάνονται με τη δόση κάθε συστατικού.

Σε σύνολο μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, η χορήγηση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 20 mg/12,5 mg και 20 mg/25 mg οδήγησε σε μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά 12/7 mmHg και 16/9 mmHg, αντίστοιχα, σε μετρήσεις που έγιναν στη φάση της χαμηλότερης δράσης.

Η χορήγηση 12,5 mg και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, ως μονοθεραπεία, έδωσε πρόσθετες μειώσεις της 24ωρης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκε με συσκευή περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης κατά 7/5 mmHg και 12/7 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, ως μονοθεραπεία. Οι επιπρόσθετες μέσες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τις αρχικές τιμές και στη φάση της χαμηλότερης δράσης ήταν 11/10 mmHg και 16/11 mmHg, αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε κατά τη μακρόχρονη θεραπεία (ένα έτος). Διακοπή της θεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, με ή χωρίς συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη, δεν προκάλεσε φαινόμενο απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή της λήψης.

Οι επιδράσεις του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/12,5 mg και 40 mg/25 mg ερευνήθηκαν σε 3 κλινικές μελέτες, στις οποίες έλαβαν μέρος 1.482 υπερτασικοί ασθενείς.

Μία διπλά τυφλή μελέτη με ιδιοπαθή υπέρταση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/12,5 mg έναντι της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, ως μονοθεραπεία,

(μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης) 40 mg, με τη μέση μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση, ως βασική παράμετρο της αποτελεσματικότητας. Η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 31,9/18,9 mmHg στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με 26,5/15,8 mmHg, στην ομάδα της μονοθεραπείας, (p<0,0001) μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας.

Σε μία διπλά τυφλή, αλλά μη ελεγχόμενη δεύτερη φάση αυτής της μελέτης, η τιτλοποίηση των μη ανταποκριθέντων στη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg, ως μονοθεραπεία, σε σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/12,5 mg, όπως επίσης από σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/12,5 mg σε σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/25 mg οδήγησε σε περαιτέρω σημαντική μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι η τιτλοποίηση είναι κλινικά σημαντικός τρόπος για τη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

Μία δεύτερη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης υδροχλωροθειαζίδης στη θεραπεία των ασθενών που δεν ελέγχονται επαρκώς μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg. Οι ασθενείς ή συνέχισαν τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg ή έλαβαν επιπλέον υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg ή 25 mg, αντίστοιχα, για άλλες 8 εβδομάδες. Μία τέταρτη ομάδα τυχαιοποιήθηκε να λάβει σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/12,5 mg.

Η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης 12,5 mg ή 25 mg οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5,2/3,4 mmHg (p<0,0001) και 7,4/5,3 mmHg (p<0,0001) αντίστοιχα, συγκριτικά με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg, ως μονοθεραπεία.

Σύγκριση μεταξύ ασθενών που λάμβαναν σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/12,5 mg και ασθενών που λάμβαναν 40 mg/12,5 mg έδειξε μία στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2,6 mmHg, υπέρ του συνδυασμού υψηλότερης δόσης (p=0,0255), ενώ παρατηρήθηκε διαφορά κατά 0,9 mmHg στη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΒΡΜ) με βάση τις μέσες αλλαγές όλο το 24ωρο, διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια ημέρας και νύχτας, επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των συμβατικών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης.

Άλλη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/25 mg και συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/25 mg, σε ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη 40 mg.

Μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με το συνδυασμό, η συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με την αρχική τιμή, κατά 17,1/10,5 mmHg στην ομάδα του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/25 mg και κατά 17,4/11,2 mmHg στην ομάδα του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/25 mg. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική, όταν χρησιμοποιήθηκε η συμβατική μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, το οποίο θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη γνωστή κατ' επίδραση δόση απόκρισης των ανταγωνιστών υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, όπως η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη.

Ωστόσο, παρατηρήθηκε κλινικά και στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 40 mg/25 mg σε σύγκριση με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 20 mg/25 mg στη μέση τιμή του 24ώρου, διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια ημέρας και νύχτας με περιπατητική παρακολούθηση (ABPM) της συστολικής και διαστολικής πίεσης.

Η αντιυπερτασική δράση του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο ή την κατάσταση του διαβήτη.

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 διαγνωσμένη 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 σημαντική ευεργετική επίδραση στη νεφρική και/ή καρδιαγγειακή έκβαση και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και για άλλους αναστολείς 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 ενεργειών. 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.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης . Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥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

Απορρόφηση και κατανομή

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, ολμεσαρτάνη, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα. Καμία ποσότητα αυτούσιας μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή ανέπαφης πλευρικής άλυσου 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 περίπου μέσα σε 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και η συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνει σχεδόν γραμμικά σε σχέση με άπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι περίπου 80 mg.

Η λήψη τροφής είχε 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 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).

Υδροχλωροθειαζίδη:
Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο μέσος χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης της υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Το 68% της υδροχλωροθειαζίδης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,83-1,14 L/kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και σχετικά αργή, συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από

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 βιοδιαθεσιμότητα 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 χολικής οδού, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. 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 λίγες 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.

Υδροχλωροθειαζίδη:
Η υδροχλωροθειαζίδη δε μεταβολίζεται στον άνθρωπο και αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ούρα, ως αναλλοίωτη δραστική ουσία. Περίπου το 60% της από του στόματος δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη δραστική ουσία μέσα σε 48 ώρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250-300 mL/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

Σταθερός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται περίπου κατά 20% όταν συγχορηγείται με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αλλά αυτή η μέτρια μείωση δεν έχει καμία κλινική σημασία. Η κινητική της ολμεσαρτάνης είναι ανεπηρέαστη από τη συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω):
Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στα πολύ ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την νεότερη ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.2).
Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται στα υγιή και τα υπερτασικά ηλικιωμένα άτομα, συγκρινόμενη με τους νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία:
Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4).
Η μέγιστη δόση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 60 mL/min) είναι 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά την ημέρα. Η χρήση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) δεν συνιστάται.
Η ημίσεια ζωή της υδροχλωροθειαζίδης παρατείνεται στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία:
Μετά από μία άπαξ δόση ολμεσαρτάνης από του στόματος, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της ολμεσαρτάνης 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι 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.
Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση των 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης μία φορά την ημέρα και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg ημερησίως. Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4).
Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

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 επιπτώσεις, 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 χορηγούνταν ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την υδροχλωρική κολεσεβελάμη (βλ. παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το ενδεχόμενο τοξικότητας του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αξιολογήθηκε σε τοξικολογικές μελέτες με επαναλαμβανόμενη από του στόματος δόση σε επίμυες και σκύλους για έως έξι μήνες.
Όπως για κάθε μεμονωμένη ουσία και για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αυτής της κατηγορίας, το κύριο όργανο στόχος της τοξικότητας του συνδυασμού ήταν ο νεφρός. Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση του αζώτου της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού). Υψηλές δόσεις προκάλεσαν εκφύλιση και αναγέννηση των νεφρικών σωληναρίων σε επίμυες και σκύλους, πιθανώς μέσω αλλαγής των αιμοδυναμικών παραμέτρων στους νεφρούς (μείωση νεφρικής διάχυσης λόγω υπότασης με υποξία και εκφύλιση των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων). Επιπλέον, ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτη) και μείωση του βάρους της καρδιάς των επίμυων.
Αυτές οι επιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί και με άλλους ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων και με αναστολείς ΜΕΑ και φαίνεται ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση των υψηλών δόσεων της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και ότι δεν σχετίζονται με τους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Σε μελέτες γονοτοξικότητας όπου χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, καθώς επίσης και τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά, δεν παρουσιάστηκαν οποιαδήποτε σημεία κλινικά σημαντικής γονοτοξικής δράσης.

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν ερευνήθηκε επειδή δεν υπήρχαν ενδείξεις σχετιζόμενων δράσεων καρκινογένεσης για τα δύο μεμονωμένα συστατικά, σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης σε μύες ή επίμυες που λάμβαναν τους συνδυασμούς μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Όπως αναμενόταν από την κατηγορία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους, όπως αποδείχθηκε από το σημαντικά μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, όταν κατά την διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε θεραπεία με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου
Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τριακετίνη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο

Το **Co-Ipertas®** (40+12,5)mg περιέχει επιπλέον κίτρινη χρωστική (Sunset yellow FCF aluminium lake)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister).
Συσκευασίες των 30 και 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης
Καμία ειδική υποχρέωση.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα
τηλ: 210 52 22 282 Φαξ: 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Co-Ipertas (40+12,5)mg: 18112/28.02.2023
Co-Ipertas (40+12,5)mg: 18113/28.02.2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
15.09.2017 / 28.02.2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
24.01.2024

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.
Τηλ. 210 52.22.282 Φαξ 210 52.41.368
E-mail: info@normahellas.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Co-Ipertas® (20 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Ipertas® (20 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Co-Ipertas® (20 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Co-Ipertas® (20 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση
Co-Ipertas® (20 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 139,9 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Το Co-Ipertas (20 + 12,5) mg επίσης περιέχει επιπλέον κίτρινη χρωστική (Sunset yellow FCF aluminium lake).

Co-Ipertas® (20 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 127,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Co-Ipertas® (20 + 12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: χρώματος ερυθροκίτρινου, στρόγγυλα, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με το ΟΗ 21 στη μία πλευρά.

Co-Ipertas® (20 + 25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: χρώματος ροζ, στρόγγυλα, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με ανάγλυφα στοιχεία ΟΗ 22 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ο σταθερός συνδυασμός του Co-Ipertas® ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Co-Ipertas® δεν είναι για χρήση ως αρχική θεραπεία, αλλά σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση μόνο 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης. Το Co-Ipertas® χορηγείται μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς φαγητό.

Όταν θεωρείται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από τη μονοθεραπεία με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης στον σταθερό συνδυασμό, λαμβάνοντας υπόψη ότι το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι το μέγιστο 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Προτείνεται τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών:

20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο από την βέλτιστη μονοθεραπεία με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης.

20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με 20 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Στους ηλικιωμένους προτείνεται η ίδια δοσολογία του συνδυασμού, όπως και στους ενήλικες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν το Co-Ipertas® χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min), συστήνεται περιοδική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Το Co-Ipertas® αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Co-Ipertas® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4, 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται μία αρχική δόση των 10 mg μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης άπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg άπαξ ημερησίως. Συστήνεται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, που λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Το Co-Ipertas® δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 5.2), χολόσταση και απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Co-Ipertas® σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

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

4.3. Αντενδείξεις

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

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

Ανθεκτική υποκαλιαιμία, υπερασβαιστιαιμία, υπονατριαιμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.

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

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση Co-Ipertas® 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) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου:
Σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο και/ή νάτριο, λόγω ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Τέτοιες καταστάσεις θα πρέπει να διορθωθούν πριν την χορήγηση του Co-Ipertas®.

Άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:
Σε ασθενείς, στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή σπανίως, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφραγγειακή υπέρταση:
Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους λειτουργούντος νεφρού, χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Το Co-Ipertas® δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 mL/min, <60 mL/min). Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς, το Co-Ipertas® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού, των επιπέδων της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος. Αζωθαιμία, σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Εάν διαγνωστεί προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, είναι απαραίτητη η προσεκτική επανεκτίμηση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο να διακοπεί η θεραπεία με διουρητικά. Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του Co-Ipertas® σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS):
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 RAAS, 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:
Έως τώρα, δεν υπάρχει εμπειρία με την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επιπλέον, μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες, μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα, σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτική ηπατική νόσο. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση του Co-Ipertas® σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολόσταση και απόφραξη των χοληφόρων οδών αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3, 5.2).

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

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:
Γενικά, ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως σ' αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται η χρήση του Co-Ipertas®.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:
Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στην γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.
Μπορεί να εμφανιστεί υπερουριχαιμία ή να επιταχυνθεί η εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:
Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, περιοδική εξέταση των ηλεκτρολυτών του ορού, πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές υγρών ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων της υποκαλιαιμίας, της υπονατριαιμίας και της υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηροστομία, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς με έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών από του στόματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλ. παράγραφο 4.5).
Αντιθέτως, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT_1) μέσω του συστατικού μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη του Co-Ipertas®, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και/ή καρδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδη διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου σε ασθενείς σε κίνδυνο. Η ταυτόχρονη χορήγηση Co-Ipertas® με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη), πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό επί απουσίας γνωστής διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η υπερασβεστιαιμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν τη διενέργεια ελέγχου της λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

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

Σε ζεστό καιρό, υπονατριαιμία εξ' αραιώσεως μπορεί να συμβεί σε οιδηματώδεις ασθενείς.

Λίθιο:
Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που περιέχουν σε συνδυασμό ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και θειαζίδες, δεν συνιστάται η συγχορήγηση Co-Ipertas® και λιθίου (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης:
Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή, χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη, λίγους μήνες έως χρόνια μετά την

έναρξη του φαρμάκου, που 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 όλους τους άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, η αντιυπερτασική δράση της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης είναι κάπως μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι στους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω της συχνότερης παρουσίας χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

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 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).

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας:
Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων ωρών έως και των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η πρωταρχική θεραπεία είναι η διακοπή της πρόσληψης του φαρμάκου όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Άμεση ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να ληφθεί υπόψη εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνεται το ιστορικό αλλεργίας στην σουλφοναμίδη ή την πενικιλλίνη.

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 Co-Ipertas® 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.

Έλεγχος anti-doping:
Η υδροχλωροθειαζίδη, που περιέχεται σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε έναν έλεγχο anti-doping.

Κύηση:
Δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων 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 υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λοιπά:
Στην γενικευμένη αρτηριοσκλήρωση, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος ότι η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου έχει αναφερθεί με την χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

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

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Λίθιο:
Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σπανίως με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις της συγκέντρωσης του λιθίου στον ορό, καθώς και τοξικότητα. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και κατά συνέπεια ο

κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου μπορεί να αυξηθεί. Επομένως, η χρήση του Co-Ipertas® σε συνδυασμό με το λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Αν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Βακλοφαίνη:
Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):
Τα ΜΣΑΦ (δηλ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3 g/ ημέρα), αναστολείς της COX-2 και μη – εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.
Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ηλικιωμένους με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά.

Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Αμιφοστίνη:
Μπορεί να ενισχυθεί το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:
Η αντιυπερτασική δράση του Co-Ipertas® μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:
Μπορεί να ενισχυθεί η ορθοστατική υπόταση.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:

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 (RAAS) 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 επίδρασης RAAS (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:
Με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών

διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου πρόκειται να συνταγογραφηθούν σε συνδυασμό με το Co-Ipertas®, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

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 το 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 (βλ. παράγραφο 5.2).

Συμπληρωματικές πληροφορίες

Έπειτα από 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 είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο συστατικών, σε υγιή άτομα.

Η ολμεσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου P450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη δραστικότητα του κυτοχρώματος 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 υδροχλωροθειαζίδη:

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του καλίου:
Η απώλεια του καλίου που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχο πενικιλλίνη G ή παράγωγα του σαλικυλικού οξέος). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται αυτή η συγχορήγηση.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Άλατα του ασβεστίου:
Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Αν πρέπει να συνταγογραφηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, θα

πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και να ρυθμίζεται ανάλογα η δόση.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:
Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:
Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και ΗΚΓ όταν το Co-Ipertas® συγχορηγείται με φάρμακα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα κατωτέρω φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (συμπεριλαμβανομένων μερικών αντιαρρυθμικών), υποκαλιαιμία ως παράγοντας που προδιαθέτει σε κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):
- Αντιαρρυθμικά τάξης Ια (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπιραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV).

Μη-εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά (π.χ. τουβοκουραρίνη):
Η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη):
Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των διουρητικών θειαζιδικού τύπου από τη μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού στομαχικής κένωσης.

Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη):
Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετφορμίνη:
Η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που μπορεί να προκληθεί από πιθανή νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

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

Συμπαθομιμητικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη):
Η δράση των συμπαθομιμητικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. προβενεσίδη, σουλφιπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):
Η 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 σουλφιπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Η συγχορήγηση μιας θειαζίδης 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.

Κυτοτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη):
Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση των κυτοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

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

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

Κυκλοσπορίνες:
Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και των επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Τετρακυκλίνες:
Η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδών αυξάνει τον κίνδυνο αύξησης της ουρίας από τις τετρακυκλίνες. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανόν δεν ισχύει για την δοξυκυκλίνη.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.3)
Λόγω των δράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού στην κύηση, η χρήση του Co-Ipertas® δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση του Co-Ipertas® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

Επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι συμπερασματικά, εντούτοις, μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για

αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης 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 υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, εφόσον είναι απαραίτητο, να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ από το 2^{ο} τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται να ελεγχθεί υπερηχογραφικά η νεφρική λειτουργία και το κρανίο.
Τα βρέφη, των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. 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 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου μπορεί να επηρεάσει την αιμάτωση στον εμβρυϊκό πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις, όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

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

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

<u>Θηλασμός</u>

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Co-Ipertas® κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Co-Ipertas® δεν συνιστάται και είναι προτιμότερες εναλλακτικές θεραπείες με εξακριβωμένο προφίλ ασφάλειας, κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Υδροχλωροθειαζίδη:
Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση, η οποία μπορεί να εμποδίσει την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Co-Ipertas® κατά τη διάρκεια του θηλασμού δε συνιστάται. Εάν το Co-Ipertas® χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις θα πρέπει να διατηρούνται όσο το δυνατόν χαμηλότερες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Co-Ipertas® έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη ή κόπωση ενδέχεται να παρατηρηθούν περιστασιακά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την μείωση του όγκου που μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε κλινικές μελέτες που συμμετείχαν 1.155 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δοσολογίες 20/12,5 mg ή 20/25 mg και 466 ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο για χρονικές περιόδους έως 21 μήνες, η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου.
Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοιο για την μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) και το εικονικό φάρμακο (3%). Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης συγκριτικά με αυτή του εικονικού φαρμάκου φάνηκε ότι δεν σχετίζεται με την ηλικία (<65 ετών έναντι ≥65 ετών), το φύλο ή τη φυλή αν και η συχνότητα ιλίγγων ήταν κάπως αυξημένη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Επιπλέον, η ασφάλεια του σταθερού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως συνδυασμός υψηλών δόσεων ερευνήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε 3.709 ασθενείς που έλαβαν μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη σε περιεκτικότητες των 40 mg/12,5 mg και 40 mg/25 mg.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με το σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στις κλινικές δοκιμές, μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση του φαρμάκου και αυθόρμητες αναφορές, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από τα μεμονωμένα συστατικά, μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη, με βάση το γνωστό προφίλ ασφάλειας αυτών των ουσιών.

Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί η συχνότητα 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).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Σταθερός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης	Ολμεσαρτάνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σιελαδενίτιδα			Σπάνιες
Νεοπλάσματα	Μη μελανωματικός			Μη γνωστή

καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Απλαστική αναιμία			Σπάνιες
	Καταστολή του μυελού των οστών			Σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία			Σπάνιες
	Λευκοπενία			Σπάνιες
	Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία			Σπάνιες
	Θρομβοπενία		Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία			Όχι συχνές
	Γλυκοζουρία			Συχνές
	Υπερασβεστιαιμία			Συχνές
	Υπερχοληστερολαιμία	Όχι συχνές		Πολύ συχνές
	Υπεργλυκαιμία			Συχνές
	Υπερκαλιαιμία		Σπάνιες	
	Υπερτριγλυκεριδαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	Υποχλωραιμία			Συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση			Πολύ σπάνιες
	Υποκαλιαιμία			Συχνές
	Υπομαγνησιαιμία			Συχνές
	Υπονατριαιμία			Συχνές
	Υπεραμυλασαιμία			Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Απάθεια			Σπάνιες
	Κατάθλιψη			Σπάνιες
	Ανησυχία			Σπάνιες
	Διαταραχές ύπνου			Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγχυτική κατάσταση			Συχνές
	Σπασμοί			Σπάνιες
	Διαταραχές της συνείδησης (όπως απώλεια της συνείδησης)	Σπάνιες		
	Ζάλη/λιποθυμική τάση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Σπάνιες

	Απώλεια όρεξης			Όχι συχνές
	Παραισθησία			Σπάνιες
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές		
	Υπνηλία	Όχι συχνές		
	Συγκοπή	Όχι συχνές		
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια μειωμένη			Σπάνιες
	Παροδικά θαμπή όραση			Σπάνιες
	Επιδείνωση προϋπάρχουσας μυωπίας			Όχι συχνές
	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας			Μη γνωστές
	Ξανθοψία			Σπάνιες
	Αποκόλληση του χοριοειδούς			Μη γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη		Όχι συχνές	
	Καρδιακές αρρυθμίες			Σπάνιες
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές	Εμβολή			Σπάνιες
	Υπόταση	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)			Σπάνιες
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	Θρόμβωση			Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχίτιδα		Συχνές	
	Βήχας	Όχι συχνές	Συχνές	
	Δύσπνοια			Σπάνιες
	Διάμεση πνευμονία			Σπάνιες
	Φαρυγγίτιδα		Συχνές	
	Πνευμονικό οίδημα			Σπάνιες
	Αναπνευστική δυσχέρεια			Όχι συχνές
	Ρινίτιδα		Συχνές	
	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)			Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα			Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές	

	Ερεθισμός του στομάχου			Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα		Συχνές	
	Μετεωρισμός			Συχνές
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα			Σπάνιες
	Παραλυτικός ειλεός			Πολύ σπάνιες
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Εντεροπάθεια τύπου κοιλιοκάκης (βλ. παράγραφο 4.4)		Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Οξεία χολοκυστίτιδα			Σπάνιες
	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)			Σπάνιες
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		Μη γνωστή	
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Αλλεργική δερματίτιδα		Όχι συχνές	
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις του δέρματος			Σπάνιες
	Αγγειονευρωτικό οίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Δερματικές αντιδράσεις ομοιάζουσες με ερυθηματώδη λύκο			Σπάνιες
	Έκζεμα	Όχι συχνές		
	Ερύθημα			Όχι συχνές
	Εξανθεματική νόσος		Όχι συχνές	
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας			Όχι συχνές
	Κνησμός		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα			Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Επανενεργοποίηση του δερματικού ερυθηματώδους λύκου			Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Σπάνιες
	Κνίδωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές		
	Αρθρίτιδα		Συχνές	
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	
	Μυϊκή αδυναμία			Σπάνιες
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Πόνος στα άκρα	Όχι συχνές		

	Πάρεση			Σπάνιες
	Σκελετικός πόνος		Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	
	Διάμεση νεφρίτιδα			Σπάνιες
	Νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
	Νεφρική δυσλειτουργία			Σπάνιες
	Ουρολοίμωξη		Συχνές	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	
	Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές	
	Οίδημα προσώπου		Όχι συχνές	
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	
	Πυρετός			Σπάνιες
	Γριπώδη συμπτώματα		Συχνές	
	Λήθαργος		Σπάνιες	
	Αίσθημα κακουχίας	Σπάνιες	Όχι συχνές	
	Πόνος		Συχνές	
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	Συχνές	
	Αδυναμία	Όχι συχνές		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ασβέστιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		Συχνές	
	Γλυκόζη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές		
	Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες		
	Αιμοσφαιρίνη αίματος μειωμένη	Σπάνιες		
	Λιπίδια αίματος αυξημένα	Όχι συχνές		
	Κάλιο αίματος μειωμένο	Όχι συχνές		
	Κάλιο αίματος αυξημένο	Όχι συχνές		
	Ουρία αίματος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές

	αυξημένη			
	Άζωτο ουρίας αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
	Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	Σπάνιες		
	γ-γλουταμυλ τρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές		
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα		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 αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
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).

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:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας ή την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με σταθερό συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διαχείριση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται η πρόκληση εμέτου και/ή η πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας ενδέχεται να είναι ωφέλιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Πρέπει να παρακολουθούνται συχνά οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη του ορού. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε

ύπτια θέση και να του αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδοαγγειακός όγκος.

Οι πιθανότερες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης αναμένονται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί βραδυκαρδία. Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται επίσης με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και αφυδάτωση, προερχόμενη από υπερβολική διούρηση. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να ενισχύσει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με τη συγχορήγηση γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την απομάκρυνση της ολμεσαρτάνης ή της υδροχλωροθειαζίδης με αιμοδιύλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης ΙΙ και διουρητικά.
Κωδικός ATC: C09D A 08.

Μηχανισμός δράσης/Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Co-Ipertas® είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με κάθε ένα συστατικό ξεχωριστά.
Άπαξ ημερήσια δόση σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης παρέχει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου που μεσολαβεί μέχρι την λήψη της επόμενης δόσης.

Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ (τύπου AT_1). Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Στις επιδράσεις της αγγειοτασίνης ΙΙ περιλαμβάνονται η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης, η διέγερση του μυοκαρδίου και η νεφρική επαναπορρόφηση του νατρίου. Η ολμεσαρτάνη αποκλείει την αγγειοσυσπαστική δράση και τη δράση από την έκκριση αλδοστερόνης, που προάγει η αγγειοτασίνη ΙΙ, μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης της τελευταίας στον υποδοχέα AT_1 σε ιστούς, περιλαμβανομένων των λείων μυϊκών ινών και των επινεφριδίων. Η δράση της ολμεσαρτάνης είναι ανεξάρτητη από την προέλευση και την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης ΙΙ. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT_1) της αγγειοτασίνης ΙΙ από την ολμεσαρτάνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ρενίνης του πλάσματος καθώς και των συγκεντρώσεων της αγγειοτασίνης Ι και ΙΙ και σε κάποια ελάττωση της συγκέντρωσης 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 μακρόχρονη θεραπεία ή απότομης αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας.

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

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

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε 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 οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μελέτη «*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*» (ORIENT) ερεύνησε 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.

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης προκαλεί πρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες γενικά αυξάνονται με τη δόση κάθε συστατικού. Σε σύνολο μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, η χορήγηση του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 20 mg/12,5 mg και 20 mg/25 mg οδήγησε σε μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά 12/7 mmHg και 16/9 mmHg, αντίστοιχα, σε μετρήσεις που έγιναν στη φάση της χαμηλότερης δράσης. Η ηλικία και το φύλο δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην ανταπόκριση στη θεραπεία με τον συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Η χορήγηση 12,5 mg και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν επαρκώς με 20 mg ολμεσαρτάνης μεδοξομιλικής, ως μονοθεραπεία, έδωσε πρόσθετες μειώσεις της 24ωρης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκε με συσκευή περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης κατά 7/5 mmHg και 12/7 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, ως μονοθεραπεία. Οι επιπρόσθετες μέσες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τις αρχικές τιμές και στη φάση της χαμηλότερης δράσης κατά την μέτρηση με τη συμβατική μέθοδο, ήταν 11/10 mmHg και 16/11 mmHg, αντίστοιχα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε κατά τη μακρόχρονη θεραπεία (ένα έτος). Διακοπή της θεραπείας με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, με ή χωρίς συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη, δεν προκάλεσε απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή της λήψης. Οι επιδράσεις του σταθερού συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστές.

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 διαγνωσμένη 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 σημαντική ευεργετική επίδραση στη νεφρική και/ή καρδιαγγειακή έκβαση και θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και για άλλους αναστολείς 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 ενεργειών. 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.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης . Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥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

Απορρόφηση και κατανομή

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη είναι προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, ολμεσαρτάνη, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα. Καμία ποσότητα αυτούσιας μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης ή ανέπαφης πλευρικής άλυσου 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 περίπου μέσα σε 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και η συγκέντρωση της ολμεσαρτάνης στο πλάσμα αυξάνει σχεδόν γραμμικά σε σχέση με άπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι περίπου 80 mg.

Η λήψη τροφής είχε 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 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).

Υδροχλωροθειαζίδη:
Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό, ο μέσος χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης της υδροχλωροθειαζίδης ήταν 1,5 έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Το 68% της υδροχλωροθειαζίδης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,83-1,14 L/kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη:
Η ολική κάθαρση της ολμεσαρτάνης του πλάσματος ήταν τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και σχετικά αργή, συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/h). Μετά από 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 βιοδιαθεσιμότητα 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 χολικής οδού, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. 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 λίγες 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.

Υδροχλωροθειαζίδη:
Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο και αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ούρα, ως αναλλοίωτη δραστική ουσία. Περίπου το 60% της από του στόματος δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη δραστική ουσία μέσα σε 48 ώρες. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250-300 mL/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10-15 ώρες.

Σταθερός συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται περίπου κατά 20% όταν συγχορηγείται με μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη, αλλά αυτή η μέτρια μείωση δεν έχει καμία κλινική σημασία. Η κινητική της ολμεσαρτάνης είναι ανεπηρέαστη από τη συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη.

<u>Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς</u>

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω):
Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC της ολμεσαρτάνης στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στα πολύ ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την νεότερη ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.2).
Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται στα υγιή και τα υπερτασικά ηλικιωμένα άτομα, συγκρινόμενη με τους νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία:
Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές της AUC της ολμεσαρτάνης στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν κατά 62%, 82% και 179% σε ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4).
Η ημίσεια ζωή της υδροχλωροθειαζίδης παρατείνεται στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία:
Μετά από μία άπαξ δόση ολμεσαρτάνης από του στόματος, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, από ότι στα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της

ολμεσαρτάνης 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της ολμεσαρτάνης ήταν πάλι 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 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4.).
Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

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 επιπτώσεις, 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το ενδεχόμενο τοξικότητας του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αξιολογήθηκε σε τοξικολογικές μελέτες με επαναλαμβανόμενη από του στόματος δόση σε επίμυες και σκύλους για έως έξι μήνες.
Όπως για κάθε μεμονωμένη ουσία και για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αυτής της κατηγορίας, το κύριο όργανο στόχος της τοξικότητας του συνδυασμού ήταν ο νεφρός. Ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση του αζώτου της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού). Υψηλές δόσεις προκάλεσαν εκφύλιση και αναγέννηση των νεφρικών σωληναρίων σε επίμυες και σκύλους, πιθανώς μέσω αλλαγής των αιμοδυναμικών παραμέτρων στους νεφρούς (μείωση νεφρικής διάχυσης λόγω υπότασης με υποξία και εκφύλιση των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων). Επιπλέον, ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτη) και μείωση του βάρους της καρδιάς των επίμυων.
Αυτές οι επιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί και με άλλους ανταγωνιστές των AT_1 υποδοχέων και με αναστολείς ΜΕΑ και φαίνεται ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση των υψηλών δόσεων της μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και ότι δεν σχετίζονται με τους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Σε μελέτες γονοτοξικότητας όπου χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, καθώς επίσης και τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά, δεν παρουσιάστηκαν οποιαδήποτε σημεία κλινικά σημαντικής γονοτοξικής δράσης.

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης του συνδυασμού μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν ερευνήθηκε επειδή δεν υπήρχαν ενδείξεις σχετιζόμενων δράσεων καρκινογένεσης για τα δύο μεμονωμένα συστατικά, σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης σε μύες ή επίμυες που λάμβαναν τους συνδυασμούς μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Όπως αναμενόταν από την κατηγορία

αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους, όπως αποδείχθηκε από το σημαντικά μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, όταν κατά την διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε θεραπεία με το συνδυασμό μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου
Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τριακετίνη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο

Το **Co-Ipertas** (20+12,5)mg περιέχει επιπλέον κίτρινη χρωστική (Sunset yellow FCF aluminium lake)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister).

Συσκευασίες των 30, και 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα
τηλ: 210 52 22 282 Φαξ: 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Co-Ipertas (20+12,5)mg: 34599/22/28.02.2-23
Co-Ipertas (20+25)mg: 18111/28.02.2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15.09.2017 / 28.02.2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

24.01.2024

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.
Τηλ. 210 52.22.282 Φαξ 210 52.41.368
E-mail: info@normahellas.gr

SPC-3081101_02-04