

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olssa 20 mg/5 mg comprimate filmate  
Olssa 40 mg/5 mg comprimate filmate  
Olssa 40 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Olssa 20 mg/5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 20 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

*Olssa 40 mg/5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

*Olssa 40 mg/10 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient cu efect cunoscut:

*Olssa 20 mg/5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 4,20 mg.

*Olssa 40 mg/5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 8,40 mg.

*Olssa 40 mg/10 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 8,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (Comprimat)

*Olssa 20 mg/5 mg*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite.

Dimensiuni: diametrul: 7 mm, grosimea: 2,5 – 4,2 mm.

*Olssa 40 mg/5 mg*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben-cărămiziu pal, cu margini teșite, marcate cu „5” pe una dintre fețe. Dimensiuni: diametrul: 9 mm, grosimea: 3,6 – 5,3 mm.

*Olssa 40 mg/10 mg*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roșu-cărămiziu, cu margini teșite, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe. Dimensiuni: diametrul: 9 mm, grosimea: 3,6 – 5,3 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Olssa este indicat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil sau amlodipină administrate în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

##### *Adulți*

Doza recomandată de Olssa este de 1 comprimat pe zi.

Olssa 20 mg/5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu olmesartan medoxomil 20 mg sau amlodipină 5 mg în monoterapie.

Olssa 40 mg/5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Olssa 20 mg/5 mg.

Olssa 40 mg/10 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Olssa 40 mg/5 mg.

Se recomandă o creștere treptată a dozei componentelor individuale, înainte de a trece la combinația în doză fixă. Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare schimbarea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Pentru ameliorarea complianței, pacienții care primesc olmesartan medoxomil și amlodipină în comprimate individuale administrate concomitent pot fi trecuți la comprimate de Olssa în aceleași doze cu ale componentelor individuale.

Olssa poate fi administrat cu sau fără alimente.

##### *Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste )*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici, însă creșterea dozelor trebuie efectuată cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dacă este necesară creșterea dozei până la doza maximă de olmesartan medoxomil de 40 mg pe zi, tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție.

##### *Insuficiență renală*

Doza maximă de olmesartan medoxomil pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-60 ml/min) este de 20 mg o dată pe zi, pe baza experienței limitate de administrare de doze mari la această grupă de pacienți. Utilizarea Olssa la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) nu este recomandată (vezi pct. 4.4

și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și a creatininei.

#### *Insuficiență hepatică*

Olssa trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată se recomandă o doză inițială zilnică de 10 mg olmesartan medoxomil, iar doza maximă nu trebuie să depășească 20 mg o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență hepatică care sunt tratați cu diuretice și/sau alte medicamente antihipertensive, se recomandă monitorizarea strictă a tensiunii arteriale și a funcției renale. Nu există experiență cu privire la utilizarea olmesartanului medoxomil la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică și nu pot fi stabilite recomandări privitoare la doză. Prin urmare, Olssa trebuie administrat cu prudență la acești pacienți. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în caz de insuficiență hepatică severă. Tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza cea mai mică și doza trebuie crescută treptat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Utilizarea Olssa este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Olssa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date clinice disponibile.

#### Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Comprimatul nu trebuie mestecat și se recomandă să fie administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienți
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și obstrucție biliară (vezi pct. 5.2).
- Administrarea concomitentă a Olssa cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Din cauza componentei amlodipină, Olssa este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu:
  - hipotensiune arterială severă.
  - șoc (inclusiv șoc cardiogen).
  - obstrucție a căii de ejecție de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică severă).
  - insuficiență cardiacă instabilă din punct de vedere hemodinamic, după infarct miocardic acut.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Pacienți cu hipovolemie și depleție de sodiu:*

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea la pacienții care prezintă depleție volemică și/sau sodică ca urmare a tratamentului diuretic intensiv, regimului alimentar cu restricție de sare, diareei sau

vărsăturilor, în special după administrarea primei doze. Se recomandă corectarea acestui status înainte de administrarea Olssa sau monitorizare medicală strictă la începutul tratamentului.

*Alte afecțiuni care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron:*

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boli renale preexistente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem, cum sunt antagoniștii ai receptorilor de angiotensină II, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută.

*Hipertensiune renovasculară:*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

*Insuficiență renală și transplant renal:*

Când se utilizează Olssa la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei. Utilizarea Olssa nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <20 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu există experiență legată de administrarea Olssa la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal (cu clearance al creatininei <12 ml/min).

*Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

*Insuficiență hepatică:*

Expunerea la amlodipină și olmesartan medoxomil este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se administrează Olssa la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de olmesartan medoxomil nu trebuie să depășească 20 mg (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de doze și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei. Utilizarea Olssa la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

*Hiperkaliemie:*

Similar altor antagoniști ai angiotensinei II și inhibitorilor ECA, în timpul tratamentului poate apărea hiperkaliemie, în special în cazul prezenței insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace (vezi pct. 4.5). La pacienții cu risc este recomandată monitorizarea strictă a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului.

Administrarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu (heparină etc.) trebuie efectuată cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

*Litiu:*

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, administrarea concomitentă de litiu și olmesartan medoxomil nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

*Stenoză de valvă aortică sau mitrală; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă:*

Din cauza componentei amlodipină din Olssa, similar altor vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

*Hiperaldosteronism primar:*

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Ca urmare, utilizarea Olssa nu este recomandată la acești pacienți.

*Insuficiență cardiacă:*

Ca urmare a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale la persoanele sensibile. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și antagoniști ai receptorilor de angiotensină a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rareori) cu insuficiență renală acută și/sau deces.

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu clinic de lungă durată, controlat cu placebo, cu utilizarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1).

Blocanții canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceștia pot crește riscul unor viitoare efecte cardiovasculare și mortalitatea.

*Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue):*

În cazuri foarte rare, a fost raportată diaree severă, cronică, cu pierdere substanțială în greutate la pacienții tratați cu olmesartan după mai multe luni sau ani de la inițierea medicamentului, probabil, determinată de o reacție de hipersensibilitate tardivă locală. Biopsiile intestinale ale pacienților au demonstrat adeseori atrofia vilozităților. Dacă un pacient prezintă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii aparente, tratamentul cu olmesartan trebuie imediat întrerupt, fără a mai fi reinițiat. Dacă diareea nu se ameliorează în prima săptămână de după întreruperea tratamentului, este necesar un consult de specialitate (de exemplu, un gastroenterolog).

*Diferențe etnice:*

Similar altor antagoniști ai angiotensinei II, efectul de scădere a tensiunii arteriale al Olssa poate fi mai redus la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând altor rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a statusului hiporeninemic în cadrul populației hipertensive aparținând rasei negre.

*Vârstnici:*

La vârstnici se recomandă precauție la creșterea dozei (vezi pct. 5.2).

*Sarcina:*

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Doar în cazul în care este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II, pacientele care au planificat o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizarea în timpul sarcinii este stabilit. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este adecvat, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

*Alte atenționări:*

Similar oricărui medicament antihipertensiv, la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu boală ischemică cerebrovasculară, scăderea marcată a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Olssa conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest

medicament.

**Sodiu:**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci poate fi considerat „fără sodiu”

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### **Interacțiuni potențiale legate de Olssa:**

###### De luat în considerare la utilizarea concomitentă

*Alte medicamente antihipertensive:*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Olssa poate fi crescut prin administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu, alfa-blocante, diuretice).

Interacțiuni potențiale legate de componenta olmesartan medoxomil din compoziția Olssa:

###### Utilizare concomitentă nerecomandată

Inhibitori ai ECA, blocanți ai receptorilor angiotensinei II sau aliskiren:

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

*Medicamente care afectează potasemia:*

Administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului (de exemplu, heparină, inhibitori ECA) poate duce la creșterea concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4). Dacă medicamentele care afectează potasemia sunt prescrise în asociere cu Olssa, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

*Litiu:*

În cursul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și, mai rar, antagoniști de angiotensină II, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și ale toxicității litiului. Ca urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă de Olssa și litiu (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă Olssa și litiu, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

###### Utilizare concomitentă ce necesită precauție

Medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori COX-2 și acid acetilsalicilic (>3 g/zi) și AINS neselectivi:

La administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și AINS poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv. Mai mult, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și AINS poate crește riscul de agravare a funcției renale și poate duce la creșterea potasemiei. Prin urmare, trebuie recomandată monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului concomitent, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

*Colesevelam - chelator al acizilor biliari:*

Administrarea concomitentă de clorhidrat de colesevelam, chelator ai acizilor biliari, reduce expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de olmesartan și reduce  $t_{1/2}$ . Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam reduce efectul interacțiunii dintre medicamente. Trebuie luată în considerare administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesevelam (vezi pct. 5.2).

## Informații suplimentare

După tratamentul cu un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu), s-a observat o scădere ușoară a biodisponibilității olmesartanului.

Olmesartanul medoxomil nu a prezentat un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau asupra farmacocineticii digoxinului. Administrarea concomitentă de clorhidrat de olmesartan medoxomil și pravastatină nu a prezentat un efect semnificativ asupra farmacocineticii nici unaia dintre componente la subiecții sănătoși.

*In vitro*, olmesartanul nu a avut efecte inhibitorii, clinic semnificative, asupra enzimelor citocromului uman P450, 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 și nu a avut sau a avut efecte inductoare minime asupra activității citocromului P450 la șobolan. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative între olmesartan și medicamentele metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450.

## Interacțiuni potențiale legate de componenta amlodipină din compoziția Olssa:

### Efectele altor medicamente asupra amlodipinei

#### *Inhibitori ai CYP3A4:*

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai enzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice de tip azolic, macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei. Semnificația clinică a acestor modificări farmacocinetice poate fi mai mare la vârstnici. Poate apărea un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare, pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor.

#### *Inductori ai CYP3A4:*

La utilizarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4 concentrația plasmatică a amlodipinei se poate modifica. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozei, atât în timpul, cât și după medicația concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*).

Administrarea amlodipinei concomitent cu fructul sau sucul de grepfrut nu este recomandată, deoarece la unii pacienți poate crește biodisponibilitatea amlodipinei, ceea ce determină creșterea efectelor hipotensive.

#### Dantrolen (injectabil):

La animale, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperkaliemia. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili pentru hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

### Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele hipotensive ale amlodipinei se adaugă efectelor de reducere ale tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinului sau warfarinei.

#### Simvastatin:

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatin 80 mg a determinat creșterea cu 77% a expunerii la simvastatin, în comparație cu simvastatin administrat în monoterapie. La pacienții tratați concomitent cu amlodipină, se recomandă limitarea dozei de

simvastatin la 20 mg pe zi.

#### *Tacrolimus:*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

#### *Inhibitori mTOR:*

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale enzimei CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La utilizarea concomitentă de inhibitori mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor mTOR.

#### *Ciclosporină:*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși tratați concomitent cu ciclosporină și amlodipină sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrațiilor plasmatice minime (medie 0% 40%) de ciclosporină. Trebuie luată în considerare/trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină la pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu Olssa.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina (vezi pct. 4.3)

Nu există date privind utilizarea Olssa la gravide. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale cu Olssa.

#### *Olmesartan medoxomil (substanța activă din Olssa)*

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte toxice asupra fătului la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Amlodipină (substanța activă din Olssa)*

Datele privind un număr limitat de sarcini expuse nu indică faptul că amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect dăunător asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de parturiție prelungită.



Drept consecință, Olssa nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Olmesartanul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Cu toate acestea, nu se știe dacă olmesartanul este excretat în laptele uman. Amlodipina se excretă în laptele uman. Proporția dozei materne primite de către copil a fost estimată cu un interval interquartilat de 3-7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea olmesartanului și amlodipinei în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Olssa și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

#### Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidului. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește un potențial efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Olssa poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor trebuie luat în considerare faptul că atunci când se administrează terapie antihipertensivă pot apărea uneori amețală, cefalee, oboseală sau greață, care pot afecta capacitatea de reacție. Se recomandă prudență, în special la începutul tratamentului.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu olmesartan medoxomil/amlodipină sunt edemul periferic (11,3%), cefaleea (5,3%) și amețelile (4,5%).

Reacțiile adverse la olmesartan medoxomil/amlodipină din studiile clinice, studiile de siguranță post-autorizare și raportările spontane sunt descrise în tabelul următor, precum și reacțiile adverse determinate de componentele individuale, olmesartan medoxomil și amlodipină, pe baza profilului de siguranță cunoscut al acestor substanțe.

Următorii termeni au fost utilizați pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Comparație olmesartan/amlodipină	Olmesartan	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitopenie			Foarte rare
	Trombocitopenie		Mai puțin frecvente	Foarte rare

<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Reacție alergică/hipersensibilitate la medicament	Rare		Foarte rare
	Reacție anafilactică		Mai puțin frecvente	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hiperglicaemie			Foarte rare
	Hiperkalaemie	Mai puțin frecvente	Rare	
	Hipertrigliceridemie		Frecvente	
	Hiperuricemie		Frecvente	
<b>Tulburări psihice</b>	Confuzie			Rare
	Depresie			Mai puțin frecvente
	Insomnie			Mai puțin frecvente
	Iritabilitate			Mai puțin frecvente
	Scăderea libidoului	Mai puțin frecvente		
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)			Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețelă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie			Mai puțin frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Hipertonie			Foarte rare
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Letargie	Mai puțin frecvente		
	Parestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Neuropatie periferică			Foarte rare
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente		
	Tulburare a somnului			Mai puțin frecvente
	Somnolență			Frecvente
	Sincopă	Rare		Mai puțin frecvente
	Tremor			Mai puțin frecvente
	Tulburări extrapiramidale			Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări oculare</b>	Tulburare vizuală (inclusiv diplopie)			Frecvente
	Tinitus			Mai puțin frecvente

<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
<b>Tulburări cardiace</b>	Angină pectorală		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente (inclusiv agravarea anginei pectorale)
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)			Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic			Foarte rare
	Palpitații	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente		
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente		
	Eritem facial tranzitoriu	Rare		Frecvente
	Vasculită			Foarte rare
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Bronșită		Frecvente	
	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Faringită		Frecvente	
	Rinită		Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Durere abdominală		Frecvente	Frecvente
	Modificare a tranzitului intestinal (inclusiv diaree și constipație)			Mai puțin frecvente
	Constipație	Mai puțin frecvente		
	Diaree	Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Xerostomie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Gastrită			Foarte rare
	Gastroenterită		Frecvente	
	Hiperplazie gingivală			Foarte rare
	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită			Foarte rare
	Durere în abdomenul superior	Mai puțin frecvente		
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Enteropatie de tip sprue (vezi pct. 4.4)		Foarte rare	
<b>Tulburări hepato- biliare</b>	Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice		Frecvente	Foarte rare (mai consistente în prezența colestazei)
	Hepatită			Foarte rare
	Icter			Foarte rare
	Hepatită autoimună*		Cu frecvență necunoscută	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie			Mai puțin frecvente
	Angioedem		Rare	Foarte rare
	Dermatită alergică		Mai puțin frecvente	
	Eritem polimorf			Foarte rare
	Exantem		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dermatită exfoliativă			Foarte rare
	Hiperhidroză			Mai puțin frecvente
	Fotosensibilitate			Foarte rare
	Prurit		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură			Mai puțin frecvente
	Edem Quincke			Foarte rare
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificări de culoare a pielii			Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens- Johnson			Foarte rare
	Urticarie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Necroliză epidermică toxică			Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Edem al gleznei			Frecvente
	Artralgie			Mai puțin frecvente
	Artrită		Frecvente	
	Durere dorsală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasm muscular	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Mialgie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Durere a extremităților	Mai puțin frecvente		
	Durere scheletică		Frecvente	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Insuficiență renală acută		Rare	
	Hematurie		Frecvente	
	Creșterea frecvenței urinării			Mai puțin frecvente
	Tulburări de micțiune			Mai puțin frecvente
	Nicturie			Mai puțin frecvente
	Polakurie	Mai puțin frecvente		
	Insuficiență renală		Rare	
	Infecția tractului urinar		Frecvente	
	<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncție erectilă/impotență	Mai puțin frecvente	
Ginecomastie				Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Durere toracică		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Rare	Mai puțin frecvente	
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Simptome asemănătoare gripei		Frecvente	
	Letargie		Rare	
	Stare generală de rău		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem	Frecvente		Foarte frecvente
	Durere		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Frecvente	Frecvente	
	Edem cu godeu	Frecvente		
<b>Investigații diagnostice</b>	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente	Rare	
	Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale CPK		Frecvente	
	Scăderea potasemiei	Mai puțin frecvente		
	Creșterea uremiei		Frecvente	
	Creșterea uricemiei	Mai puțin frecvente		
	Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale GGT	Mai puțin frecvente		
	Scăderea greutateii corporale			Mai puțin frecvente
	Creșterea greutateii corporale			Mai puțin frecvente

\*După punerea pe piață au fost raportate cazuri de hepatită autoimună cu o latență de la câteva luni până la ani, care au fost reversibile după întreruperea olmesartanului.

Au fost raportate cazuri izolate de rabdomioliză, în asociere temporală cu administrarea de blocați ai receptorilor angiotensinei II. La pacienții tratați cu amlodipină au fost raportate cazuri izolate de sindrom extrapiramidal.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență de supradozaj cu olmesartan/amlodipină.

Efectele cele mai probabile ale supradozajului cu olmesartan medoxomil sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia ar putea fi întâlnită în caz de stimulare parasimpatică (vagală).

Supradozajul cu amlodipină poate determina o vasodilatație excesivă a periferiei cu hipotensiune arterială marcată și, eventual, tahicardie reflexă. S-a raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și potențial prelungită, inclusiv până la șoc, cu potențial letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator.

Măsurile de resuscitare precoce (care includ supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

### Abordare terapeutică

În cazul administrării recente, lavajul gastric poate fi util. La voluntarii sănătoși, s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore după administrarea de amlodipină reduce substanțial rata de absorbție a amlodipinei.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic apărută ca urmare a unui supradozaj cu Olssa necesită susținere activă a sistemului cardiovascular, inclusiv monitorizarea atentă a funcției cardiace și pulmonare, poziționarea pacientului în decubit dorsal, cu picioarele ridicate, și urmărirea cu atenție a volemiei și a debitului urinar. Administrarea unui vasoconstrictor poate fi de ajutor în refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații ale utilizării acestuia. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi benefic în inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, este probabil ca dializa să nu aducă vreun beneficiu. Nu este cunoscut clearance-ul prin dializă al olmesartanului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante ale receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu; codul ATC: C09DB02.

### Mecanism de acțiune

Olssa este o combinație în doză fixă între un antagonist al receptorilor angiotensinei II, olmesartan medoxomil și un blocant al canalelor de calciu, besilat de amlodipină. Combinația acestor substanțe active determină un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare

decât oricare dintre componentele individuale.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Olmesartan/amlodipină în combinație în doză fixă*

Într-un studiu de 8 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu design factorial la 1 940 pacienți (71% pacienți caucazieni și 29% pacienți non-caucazieni), tratamentul cu fiecare doză a combinației în doză fixă de olmesartan/amlodipină a determinat scăderi semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice decât componentele respective în monoterapie. Modificarea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost dependentă de doză: -24/-14 mmHg (combinație în doză fixă de 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (combinație în doză fixă de 40 mg / 5 mg) și -30/-19 mmHg (combinație în doză fixă de 40 mg/10 mg).

Olmesartan/amlodipină 40 mg/5 mg a redus presiunea arterială sistolică/diastolică în poziție șezând cu o valoare suplimentară de 2,5/1,7 mmHg față de olmesartan/amlodipină 20 mg/5 mg. În mod similar, olmesartan/amlodipină 40 mg/10 mg a redus presiunea arterială sistolică/diastolică în poziție șezând cu o valoare suplimentară de 4,7/3,5 mmHg față de olmesartan/amlodipină 40 mg/5 mg.

Proporția pacienților care au atins obiectivul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg pentru pacienții fără diabet zaharat și <130/80 mmHg pentru pacienții cu diabet zaharat) a fost de 42,5%, 51,0% și 49,1% pentru olmesartan/amlodipină 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg și, respectiv, 40 mg/10 mg.

Majoritatea efectului antihipertensiv al olmesartanului/amlodipinei a fost obținut, în general, în primele 2 săptămâni de tratament.

Un al doilea studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea adăugării de amlodipină la tratamentul pacienților caucazieni a căror tensiune arterială a fost controlată inadecvat după 8 săptămâni de monoterapie cu olmesartan medoxomil 20 mg.

La pacienții care au continuat monoterapia cu olmesartan medoxomil 20 mg, tensiunea arterială sistolică/diastolică a fost redusă cu -10,6/-7,8 mmHg după încă 8 săptămâni. Adăugarea de 5 mg amlodipină timp de 8 săptămâni a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de -16,2/-10,6 mmHg ( $p = 0,0006$ ).

Proporția pacienților care au atins obiectivul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg pentru pacienții fără diabet zaharat și <130/80 mmHg pentru pacienții cu diabet zaharat) a fost de 44,5% pentru combinația în doză fixă de 20 mg/5 mg, comparativ cu 28,5% pentru olmesartan medoxomil 20 mg în monoterapie.

Un alt studiu a evaluat adăugarea de doze diferite de olmesartan medoxomil la pacienții caucazieni, a căror tensiune arterială nu a fost controlată în mod adecvat timp de 8 săptămâni de monoterapie cu amlodipină 5 mg.

La pacienții care au continuat monoterapia cu amlodipină 5 mg, tensiunea arterială sistolică/diastolică a fost redusă cu -9,9/-5,7 mmHg după încă 8 săptămâni. Adăugarea de olmesartan medoxomil 20 mg a determinat o reducere a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de -15,3/-9,3 mmHg și adăugarea de olmesartan medoxomil 40 mg a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de -16,7/9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Proporția pacienților care au atins obiectivul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg pentru pacienții fără diabet zaharat și <130/80 mmHg pentru pacienții cu diabet zaharat) a fost de 29,9% pentru grupul care a efectuat monoterapie cu amlodipină 5 mg, 53,5% pentru olmesartan/amlodipină 20 mg/5 mg și 50,5% pentru olmesartan/amlodipină 40 mg/5 mg.

Datele randomizate în cazul pacienților hipertensivi necontrolați care au comparat utilizarea combinației în doză fixă de olmesartan/amlodipină, comparativ cu creșterea până la doza maximă de amlodipină sau olmesartan în monoterapie, nu sunt disponibile.

Cele trei studii efectuate au confirmat faptul că efectul de scădere a tensiunii arteriale determinat de olmesartan/amlodipină administrat o dată pe zi a fost menținut pe toată durata intervalului de dozare de 24 de ore, cu raporturi de concentrație vârf la vârf de 71% până la 82% pentru răspunsul sistolic și diastolic și cu eficacitate de 24 ore, confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv al olmesartan/amlodipină a fost similar, indiferent de vârstă și sex, și a fost similar la pacienții cu, și fără diabet zaharat.

În două studii deschise, non-randomizate, a fost demonstrată eficacitatea olmesartan/amlodipină 40 mg/5 mg timp de un an, pentru 49-67% dintre pacienți.

#### *Olmesartan medoxomil (substanța activă din Olssa)*

Olmesartanul medoxomil este un antagonist selectiv al receptorului angiotensinei II de tip 1 (AT<sub>1</sub>). Olmesartan medoxomil este rapid transformat în metabolitul activ din punct de vedere farmacologic, olmesartan. Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol semnificativ în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Efectele angiotensinei II includ vasoconstricția, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimulare cardiacă și reabsorbție renală a sodiului. Olmesartanul blochează efectele vasoconstrictoare și de stimulare a secreției de aldosteron ale angiotensinei II prin blocarea legării sale la receptorul AT<sub>1</sub> din țesuturi, inclusiv la nivelul mușchiului neted vascular și glandei suprarenale. Acțiunea olmesartanului este independentă de sursă sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonismul selectiv la nivelul receptorilor angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) de către olmesartan determină creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de renină și ale concentrațiilor de angiotensină I și II și o anumită scădere a concentrațiilor plasmatiche de aldosteron.

În hipertensiunea arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere a tensiunii arteriale de lungă durată, dependentă de doză. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială la administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

Administrat o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere eficace și constantă a tensiunii arteriale, pe durata intervalului de 24 de ore dintre doze. Administrarea o dată pe zi a determinat scăderi similare ale tensiunii arteriale ca și administrarea aceleiași doze zilnice totale, divizată în două prize.

În cazul tratamentului continuu, reducerile maxime ale tensiunii arteriale sunt obținute la 8 săptămâni după inițierea terapiei, cu toate că un procent substanțial al efectului hipotensor se observă deja după 2 săptămâni de tratament.

Efectul olmesartanului asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul clinic randomizat cu olmesartan de prevenire a microalbuminuriei din cadrul diabetului zaharat (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) care a inclus 4447 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu albuminurie normală și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular, a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia debutul microalbuminuriei. În timpul duratei medii de urmărire de 3,2 ani, pacienților li s-au administrat fie olmesartan, fie placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau a blocaților receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului în favoarea olmesartan privind criteriul principal de evaluare reprezentat de timpul până la debutul microalbuminuriei. După ajustarea diferențelor tensiunii arteriale, această reducere a riscului nu a mai fost semnificativă statistic. Microalbuminuria a apărut la 8,2% dintre pacienții din grupul de tratament cu olmesartan (178 din 2 160 pacienți) și 9,8% în grupul cu administrare de placebo (210 din 2 139 pacienți).

Criteriile secundare de evaluare reprezentate de evenimente cardiovasculare au fost prezente la 96 de



pacienți (4,3%) din grupul de tratament cu olmesartan și la 94 de pacienți (4,2%) din grupul cu administrare de placebo. Incidența mortalității cardiovasculare a fost mai mare în grupul de tratament cu olmesartan, comparativ cu administrarea de placebo (15 pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda unor rate similare pentru accident vascular cerebral non-letal (14 pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-letal (17 pacienți (0,8%) comparativ cu 26 de pacienți (1,2%)) și mortalitate non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală în grupul de tratament cu olmesartan a crescut numeric (26 de pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)) și a fost determinată, în principal, de un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale.

În studiul clinic ORIENT (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial /Studiu cu olmesartan cu privire la reducerea incidenței de boală renală în stadiul terminal în nefropatia diabetică) s-au investigat efectele olmesartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți randomizați, japonezi și chinezi, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cu semnificație clinică. În timpul duratei medii de urmărire de 3,1 ani, pacienților li s-au administrat fie olmesartan, fie placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Criteriul principal de evaluare compus (timpul până la primul eveniment de dublare a valorii creatininei serice, boală renală în stadiu terminal, toate cauzatoare de deces), a fost prezent la 116 de pacienți din grupul de tratament cu olmesartan (41,1%) și la 129 de pacienți din grupul cu administrare de placebo (45,4%) (RR 0,97 (Î 95% 0,75-1,24);  $p = 0,791$ ). Criteriul secundar cardiovascular compus a fost prezent la 40 de pacienți din grupul de tratament cu olmesartan (14,2%) și la 53 de pacienți cărora li s-a administrat placebo (18,7%). Criteriul cardiovascular compus a inclus deces de etiologie cardiovasculară la 10 (3,5%) dintre pacienții tratați cu olmesartan, comparativ cu 3 (1,1%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, mortalitatea generală la 19 (6,7%) dintre pacienții tratați cu olmesartan, comparativ cu 20 (7,0%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, accident vascular cerebral non-letal la 8 (2,8%) dintre pacienții tratați cu olmesartan, comparativ cu 11 (3,9%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo și infarct miocardic non-letal la 3 (1,1%) dintre pacienții tratați cu olmesartan, comparativ cu 7 (2,5%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

#### *Amlodipină (substanța activă din Olssa)*

Amlodipina este un blocant al canalelor de calciu care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele L dependente de potențial din inimă și mușchiul neted. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă atât la situsurile de legare a dihidropiridinei, cât și la cele care nu leagă dihidropiridina. Amlodipina este relativ selectivă la nivel vascular, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipinei derivă dintr-un efect relaxant direct asupra mușchiului neted arterial, ceea ce duce la scăderea rezistenței periferice și, prin urmare, a tensiunii arteriale.

La pacienții hipertensivi, amlodipina determină o scădere îndelungată a tensiunii arteriale dependentă de doză. Nu au existat dovezi privind hipotensiunea de primă doză, tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau hipertensiune arterială după încetarea bruscă a tratamentului.

După administrarea dozelor terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o reducere eficientă a tensiunii arteriale în pozițiile culcat, șezând și în picioare. Utilizarea îndelungată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale concentrațiilor plasmatiche de catecolamină. La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină scad rezistența vasculară renală și cresc rata de filtrare glomerulară și fluxul efectiv plasmatic renal, fără a modifica fracția de filtrare sau proteinuria.

În studiile hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă și în studiile clinice pe baza testelor de efort, la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă II-IV NYHA s-a constatat că amlodipina nu determină nicio deteriorare la nivel clinic (măsurată prin toleranța la exerciții fizice), a fracției de ejeție ventriculară stângă și la nivelul semnelor și simptomelor clinice.

Un studiu clinic placebo controlat (PRAISE) de evaluare a pacienților cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA III-IV care au făcut tratament cu digoxin, diuretice și inhibitori ECA, a arătat că amlodipina nu

a dus la creșterea riscului de mortalitate sau riscului asociat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Într-un studiu tip follow-up, pe o perioadă îndelungată, placebo controlat (PRAISE-2) de utilizare a amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA III și IV fără simptome clinice sau semne sugestive de boală ischemică concomitentă, în tratament de întreținere cu inhibitori ECA, digitalice și diuretice, amlodipina nu a prezentat vreun efect asupra mortalității totale sau celei cardiovasculare. În cadrul aceleiași grupe de pacienți, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului rapoartelor de edem pulmonar, în pofida unei diferențe ne semnificative în incidența agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

#### *Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)*

A fost întreprins un studiu randomizat, dublu-orb, numit *the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* pentru compararea efectului unor tratamente cu medicamente noi: amlodipină 2,5-10 mg/d (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/d (inhibitor ECA) ca medicamente de primă linie, comparativ cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/d în hipertensiunea ușoară spre moderată.

Un total de 33 357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai mult au fost randomizați și au urmat un tratament cu o durată medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin unul din factorii adiționali de risc coronarian, și anume: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înaintea înrolării) sau o altă boală cardiovasculară provocată de ateroscleroză (în total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiografie sau ecocardiografie (20,9%), statutul de fumător în momentul înrolării (21,9%).

Criteriul de evaluare finală primar a fost compus din boala coronariană sau infarctul miocardic non-letal. 11,3% din pacienții tratați cu amlodipină au atins criteriul de evaluare primar, comparativ cu 11,5% din cei tratați cu clortalidonă (RR 0,98 Î 95% [0,90-1,07] p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (component al unui criteriu de evaluare finală cardiovascular compus) a fost semnificativ mai mare în grupul cu amlodipină față de grupul cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%), RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] p<0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă în rata mortalității globale între grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu cel tratat cu clortalidonă (RR 0,96, Î 95% [0,89-1,02] p=0,20).

#### *Alte informații:*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ.

VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul

adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Olmesartan / amlodipină combinație în doză fixă

După administrarea pe cale orală a combinației în doză fixă olmesartan/amlodipină, concentrațiile plasmatice maxime ale olmesartanului și amlodipinei sunt atinse la 1,5 - 2 ore și, respectiv, 6 - 8 ore. Rata și gradul de absorbție ale celor două substanțe active din combinația în doză fixă de olmesartan/amlodipină sunt echivalente cu rata și gradul de absorbție după administrarea celor două componente active în monoterapie. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea olmesartanului și amlodipinei din olmesartan/amlodipină.

*Olmesartan medoxomil (substanța activă din Olssa)*

### Absorbție și distribuție

Olmesartanul medoxomil este un promedicament. Acesta este transformat rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan, prin intermediul esterazelor de la nivelul mucoasei intestinale și din sângele portal, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Nu a fost detectat olmesartan medoxomil netransformat sau lanț lateral de medoxomil în plasmă sau în excreții. Biodisponibilitatea absolută medie a olmesartanului, administrat sub forma farmaceutică de comprimat, a fost de 25,6%.

Media concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) a olmesartanului este atinsă în aproximativ 2 ore după administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil, iar concentrațiile plasmatice ale olmesartanului cresc aproximativ liniar cu creșterea dozelor unice până la aproximativ 80 mg, administrate oral.

Alimentele au avut un efect minim asupra biodisponibilității olmesartanului și, ca urmare, olmesartanul medoxomil poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative în ceea ce privește farmacocinetica olmesartanului legate de sex.

Olmesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99,7%), dar potențialul de interacțiune clinic semnificativă, cu deplasare de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice, între olmesartan și alte substanțe active care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, administrate concomitent, este mic (fapt confirmat de absența unei interacțiuni semnificative clinic între olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartanului de celulele sanguine este neglijabilă. Volumul mediu de distribuție, după administrarea intravenoasă, este mic (16 – 29 l).

### Metabolizare și eliminare

Clearance-ul plasmatice total al olmesartanului a fost cel obișnuit de 1,3 l/oră (CV 19%) și a fost relativ mic, comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 90 l/oră). După administrarea orală a unei doze unice de olmesartan medoxomil, marcat cu  $^{14}C$ , 10%-16% din doza marcată radioactiv a fost excretată pe cale renală (cea mai mare parte în primele 24 de ore după administrarea dozei), iar restul radioactivității recuperate a fost excretat prin materii fecale. Pe baza biodisponibilității sistemice de 25,6%, se poate calcula că olmesartanul absorbit este eliminat atât prin excreție renală (aproximativ 40%), cât și prin excreție hepatobiliară (aproximativ 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată ca olmesartan. Nu a fost detectat niciun alt metabolit semnificativ. Recircularea enterohepatică a olmesartanului este minimă. Deoarece un procent mare de olmesartan se excretă pe

cale biliară, utilizarea la pacienții cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartanului este cuprins între 10 și 15 ore, după administrarea orală de doze repetate. Starea de echilibru s-a atins după administrarea primelor câteva doze și nu s-a observat acumulare suplimentară după 14 zile de administrare repetată. Clearance-ul renal este de aproximativ 0,5 - 0,7 l/oră și nu este dependent de doză.

#### Interacțiuni medicamentoase

*Colesevelam - chelator al acizilor biliari:*

Administrarea concomitentă de 40 mg olmesartan medoxomil și 3 750 mg de clorhidrat de colesevelam la subiecți sănătoși a dus la reducerea cu 28% a  $C_{max}$  și reducerea cu 39% a ASC de olmesartan. Efecte mai mici, reducerea cu 4% a  $C_{max}$  și reducerea cu 15% a ASC, s-au observat când olmesartanul medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru olmesartan fost redus cu 50-52%, indiferent dacă a fost administrat concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct. 4.5).

### **Amlodipină (substanța activă din Olssa)**

#### Absorbție și distribuție

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, concentrațiile plasmatică maxime fiind obținute în decurs de 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

#### Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde administrării unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi. Aproximativ 60% din doza administrată este excretată în urină și 10% ca amlodipină nemodificată.

### **Olmesartan medoxomil și amlodipină (substanțele active din Olssa)**

#### Grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți (vârstă sub 18 ani):*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

*Persoane vârstnice (cu vârsta de 65 ani și peste):*

La pacienții cu hipertensiune arterială, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, crește cu aproximativ 35% la persoanele vârstnice (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani) și cu aproximativ 44% la persoanele foarte vârstnice (cu vârsta  $\geq 75$  ani), comparativ cu grupa de vârstă mai tânără (vezi pct. 4.2). Această creștere a ASC poate avea o legătură parțială cu reducerea medie a funcției renale la această grupă de pacienți. Cu toate acestea, doza recomandată pentru persoanele vârstnice este aceeași, cu toate că la creșterea dozei este necesară prudență.

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul de amlodipină tinde să fie scăzut, având ca rezultat creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă s-au situat la valori așteptate la grupul de vârstă studiat. (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, a crescut cu 62%, 82% și cu 179% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Amlodipina este metabolizată pe scară largă în metaboliți inactivi. Zece procente din substanță se excretă neschimbată în urină. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doză normală. Amlodipina nu este dializabilă.

#### Insuficiență hepatică:

După administrarea orală a unei doze unice, valorile ASC ale olmesartanului au fost cu 6% și 65% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. După 2 ore de la administrarea dozei, fracțiunea nelegată de olmesartan la voluntarii sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, a fost de 0,26%, 0,34%, respectiv 0,41%. După administrarea de doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartanului a fost, din nou, cu aproximativ 65% mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. Valorile medii ale  $C_{max}$  a olmesartanului au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși. Olmesartanul medoxomil nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă scădere a clearance-ului amlodipinei, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60% (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Pe baza profilului non-clinic de toxicitate a fiecărei substanțe, nu se așteaptă nicio exacerbare a toxicității pentru combinația în doză fixă, deoarece fiecare substanță are ținte diferite, de exemplu, rinichii pentru olmesartan medoxomil și cordul pentru amlodipină.

Într-un studiu de 3 luni cu toxicitate la doze multiple pentru combinația în doză fixă de olmesartan medoxomil/amlodipină administrată pe cale orală la șobolani s-au observat următoarele modificări: scăderea numărului de eritrocite și modificări renale, ambele putând fi induse de către componenta olmesartan medoxomil; modificări intestinale (dilatate luminală și îngroșare difuză a mucoasei ileonului și colonului), modificări la nivelul glandelor suprarenale (hipertrofia celulelor glomerulare corticale și vacuolizarea celulelor fasciculare corticale), și hipertrofia ductelor din glandele mamare, care pot fi induse de componenta amlodipină. Aceste modificări nu au completat niciuna dintre toxicitățile raportate până în prezent pentru substanțele individuale, nici nu au adus date noi de toxicitate, și nu s-au observat efecte toxicologice sinergice.

#### Olmesartan medoxomil (substanța activă din Olssa)

La șobolani și câini, în studiile de toxicitate cronică, olmesartanul medoxomil a demonstrat efecte similare altor antagoniști ai receptorului de  $AT_1$  și ale altor inhibitori ai ECA: creșterea uremiei (CPU) și creatininemiei (prin modificări funcționale la nivelul rinichilor determinate de blocarea receptorilor  $AT_1$ ); reducerea greutateii inimii; scăderea parametrilor hematologici eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit); dovezi histologice de leziune renală (leziuni degenerative ale epiteliului renal, subțierea membranei bazale, dilatație tubulară). Aceste reacții adverse provocate de acțiunea farmacologică a olmesartanului medoxomil s-au înregistrat, de asemenea, în studiile preclinice cu alți antagoniști ai receptorului  $AT_1$  și cu alți inhibitori ai ECA și pot fi reduse prin administrarea orală simultană de clorură de sodiu. La ambele specii a fost observată creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care sunt un efect tipic al clasei inhibitorilor ECA și al altor antagoniști ai receptorului  $AT_1$ , par să nu aibă nicio semnificație clinică.

*In vitro*, similar altor antagoniști ai receptorului  $AT_1$ , s-a demonstrat faptul că olmesartanul medoxomil crește incidența ruperii cromozomilor din culturile celulare. În câteva studii *in vivo* cu olmesartan medoxomil administrat în doze orale foarte mari, de până la 2000 mg/kg, nu s-au observat efecte

relevante. Totalitatea datelor unui program amplu de testare a genotoxicității sugerează faptul că olmesartanul este foarte puțin probabil să exercite efecte genotoxice, în condițiile utilizării clinice.

Într-un studiu cu durată de 2 ani, efectuat la șobolani precum și într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci transgenici, în 2 etape a câte 6 luni, nu s-a dovedit potențialul carcinogen al olmesartanului medoxomil.

În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, olmesartanul medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu există nicio dovadă de efect teratogen. Ca și în cazul altor antagoniști ai angiotensinei II, supraviețuirea puilor a fost redusă după expunerea la olmesartan medoxomil și s-a observat dilatația bazinetului renal, după expunerea femelelor în ultima parte a gestației și în timpul perioadei de alăptare. Ca și în cazul altor medicamente antihipertensive, s-a demonstrat faptul că olmesartanul medoxomil este mai toxic la femelele gestante de iepure decât la femelele gestante de șobolan, dar, cu toate acestea, nu există niciun indiciu de fetotoxicitate.

### Amlodipină (substanța activă din Olssa)

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea parturii, prelungirea travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor, la doze mari, de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportată la mg/kg greutate corporală.

#### *Afectarea fertilității:*

Nu a fost evidențiat niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii tratați timp de 64 de zile și femelele, timp de 14 zile înainte de împerechere), la doze de până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, de 10 mg, raportată la mg pe m<sup>2</sup> suprafață corporală). Într-un alt studiu la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile la o doză comparabilă cu doza umană raportată la mg/kg greutate corporală, s-a observat scăderea hormonului stimulator folicular și a testosteronului la nivel plasmatic, precum și scăderea densității lichidului spermatic și a numărului de spermatozoide mature și de celule Sertoli.

#### *Carcinogeneză, mutageneză:*

Șobolani și șoareci la care s-a adăugat amlodipină în alimentație timp de doi ani, în concentrații calculate pentru a furniza doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat carcinogenitate. Doza cea mai mare (similară pentru șoareci, iar pentru șobolani de două ori\* mai mare decât doza maximă recomandată la om de 10 mg, raportată la mg pe m<sup>2</sup> suprafață corporală) a fost aproape de doza maximă tolerată de șoareci, dar nu și de șobolani.

Studiile privind mutagenitatea nu au evidențiat efecte legate de medicament la nivelul genelor sau al cromozomilor.

\* Pe baza greutății unui pacient de 50 kg

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină silicifiată  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu (E470b)

*Film - 20 mg/5 mg comprimate filmate:*

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc

*Film - 40 mg/5 mg comprimate filmate:*

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)

*Film - 40 mg/10 mg comprimate filmate:*

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură la păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.  
Blister cu calendar (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 14, 28, 56 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15448/2024/01-13  
15449/2024/01-13  
15450/2024/01-13

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2019

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024