

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg comprimate filmate  
Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg comprimate filmate  
Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 20 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „L“ pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 6,1 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu „I“ pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 8,1 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/10mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare maroniu-roșu, marcate cu „H“ pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 8,1 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este indicat la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil sau amlodipină, administrate în monoterapie (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze  
Adulți

Doza recomandată de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este de 1 comprimat pe zi. Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg se administrează la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 20 mg sau amlodipină 5 mg, administrate în monoterapie.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg se administrează la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/10 mg se administrează la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg.

Se recomandă o stabilire treptată a dozelor componentelor individuale, înainte de trecerea la combinația în doză fixă. În cazul în care este adecvat clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Pentru a facilita administrarea, pacienții tratați cu olmesartan medoxomil și amlodipină, sub formă de comprimate separate, pot fi trecuți la comprimatele de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi care conțin aceleași doze ale componentelor.

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Grupe speciale de pacienți

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

În general, la persoanele vârstnice nu este necesară ajustarea dozei recomandate, dar creșterea dozei trebuie realizată cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dacă în cursul stabilirii treptate a dozelor este necesară administrarea dozei maxime zilnice de olmesartan medoxomil 40 mg, tensiunea arterială trebuie strict monitorizată.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-60 ml/min), conform experienței limitate de administrare de doze mari la această grupă de pacienți, doza maximă este de olmesartan medoxomil 20 mg o dată pe zi. Utilizarea de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) nu este recomandată (vezi pct. 4.4, 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei.

#### *Insuficiență hepatică*

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 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 de olmesartan medoxomil 10 mg zilnic 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 afecțiuni hepatice și nu s-a stabilit schema terapeutică. Ca urmare, Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi trebuie administrat cu precauție la acești pacienți. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică doză, care ulterior poate fi crescută lent. Utilizarea Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea olmesartan medoxomil/amlodipină pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

### Mod de administrare:

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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 Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Din cauza componentei amlodipină, Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu:

- hipotensiune arterială severă,
- șoc (inclusiv șocul cardiogen),
- obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoza aortică de grad mare),
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic post infarct miocardic acut.

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

#### Pacienți cu hipovolemie sau depleție de sodiu:

La pacienții cu depleție volumică și/sau de sodiu, determinată de tratament diuretic intensiv, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături, în special după administrarea primei doze, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei situații înainte de administrarea de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi sau monitorizarea clinică strictă la inițierea tratamentului.

#### Alte afecțiuni care determină stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron:

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (adică pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiuni renale subiacente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem, cum sunt antagoniștii receptorilor de angiotensină II, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută.

#### Hipertensiune arterială renovasculară:

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală, în cazul în care 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 Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei. Utilizarea Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) (vezi pct. 4.2, 5.2). Nu există experiență cu privire la administrarea de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la pacienții cu transplant renal recent sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (adică clearance-ul creatininei < 12 ml/min).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului 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 aliskirenului (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 Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 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 dozelor. Utilizarea Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Hiperkaliemie:

Similar altor antagoniști de angiotensină II și inhibitori ai ECA, în timpul tratamentului, în special în cazul prezenței insuficienței renale și/sau insuficienței cardiace (vezi pct. 4.5), poate să apară hiperkaliemie. La pacienții cu risc este recomandată monitorizarea strictă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Utilizarea concomitentă de suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului (heparină, etc.) trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

#### Litiu:

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, administrarea concomitentă de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi cu litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

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

Din cauza componentei amlodipină din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi, similar tuturor celorlalte 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 Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi nu este recomandată la acești pacienți.

#### Insuficiență cardiacă:

La persoanele cu predispoziție, ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, a căror funcție renală poate fi dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau deces. Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată, cu amlodipină, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III-IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină,

comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct.5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și a mortalității.

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 întârziată locală. Biopsiile intestinale ale pacienților au demonstrat adeseori atrofia vilozităților. Dacă un pacient dezvoltă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie reinițiat. Dacă diareea nu se ameliorează în cursul săptămânii după întreruperea tratamentului, trebuie consultat și un alt specialist (de exemplu un gastroenterolog).

Diferențe etnice:

Similar tuturor celorlalți antagoniști ai angiotensinei II, efectul de scădere a tensiunii arteriale al Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi poate fi ceva mai mic la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând celorlalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a statusului hiporeninemic în cadrul populației hipertensive aparținând rasei negre.

Vârstnici:

Creșterea dozei la persoane vârstnice trebuie făcută cu grijă (vezi pct. 5.2).

Sarcina:

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Doar în cazul în care nu 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.

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

Interacțiuni potențiale legate de combinația în doză fixă Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi

Trebuie luate în calcul în cazul administrării concomitente cu

Alte medicamente antihipertensive

Efectul de scădere al tensiunii arteriale al Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi poate fi crescut prin administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu, alfa blocante, diuretice).

Interacțiuni potențiale legate de componenta olmesartan medoxomil a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu:

Inhibitori ECA, blocanții 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, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, 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 influențează concentrațiile plasmaticice ale potasiului

Administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care determină creșterea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului (de exemplu: heparină, inhibitori ai ECA) poate determina creșterea concentrației plasmaticice a potasiului (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie prescrise concomitent cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi medicamente care influențează concentrațiile plasmaticice ale potasiului, este recomandată monitorizarea concentrației plasmaticice a potasiului.

### Litiu

În cursul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și, rar, cu antagoniști de angiotensină II, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice ale litiului și ale toxicității litiului. Ca urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi cu litiul (vezi pct. 4.4). Dacă se dovedește necesară administrarea concomitentă a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi cu litiul, este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmaticice ale litiului.

Administrare concomitentă care necesită precauție

### Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective

În cazul administrării simultane de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS, poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și poate determina o creștere a concentrației plasmaticice a potasiului. Ca urmare, este recomandată monitorizarea funcției renale la inițierea unui astfel de tratament concomitent, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

### Colesevelam chelator ai 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 avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau farmacocineticii digoxinei. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a olmesartanului medoxomil cu pravastatină nu a avut efecte clinic semnificative asupra farmacocineticii niciuneia dintre componente.

*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. Nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative între olmesartan și medicamentele metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450 enumerate mai sus.

### Interacțiuni potențiale legate de componenta amlodipină din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei.

### Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori CYP3A4 puternici sau moderați (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la

amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la persoanele vârstnice. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

#### Inductori ai CYP3A4

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, preparate pe bază din plante medicinale care conțin sunătoare - hypericum perforatum) poate determina scăderea concentrației plasmatice a amlodipinei. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în combinație cu inductorii CYP3A4.

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece la unii pacienți poate fi crescută biodisponibilitatea, determinând potențarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

#### Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, se observă cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

#### Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al amlodipinei potențează efectul de scădere al tensiunii arteriale al altor medicamente antihipertensive.

În studii clinice privind interacțiunea, amlodipina nu influențează farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau a warfarinei.

#### Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

#### Tacrolimus

Există riscul creșterii concentrațiilor plasmatice de tacrolimus în sânge atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, după caz.

#### Ciclosporină

Într-un studiu prospectiv la pacienții cu transplant renal, a fost observată o creștere medie de 40% a concentrațiilor de ciclosporină atunci când este administrată concomitent cu amlodipină. Administrarea concomitentă a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi cu ciclosporină poate crește expunerea la ciclosporină. Monitorizarea prin intermediul nivelelor de ciclosporină în timpul utilizării concomitente și reducerea dozei de ciclosporină ar trebui efectuată după cum este necesar.

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

#### Sarcina (vezi pct. 4.3)

Nu există date cu privire la utilizarea Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi la gravide. La animale, nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi.

#### *Olmesartan medoxomil (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)*

Administrarea antagoniștilor angiotensinei II nu este recomandată în cursul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Administrarea antagoniștilor angiotensinei II este contraindicată în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cu toate că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deoarece nu există date epidemiologice controlate asupra riscului utilizării antagoniștilor angiotensinei II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri similare. În cazul în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai angiotensinei II a avut loc din 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 angiotensinei II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

*Amlodipină (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)*

Date asupra unui număr limitat de sarcini expuse, nu indică faptul că amlodipina sau alt antagonist al receptorilor de calciu au efecte nocive asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, există riscul unui travaliu prelungit.

În concluzie, Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

La șobolani, olmesartanul se excretă în lapte. Cu toate acestea, la om, nu se cunoaște dacă olmesartanul se excretă în laptele matern. Nu se cunoaște dacă amlodipina se excretă în lapte. Blocante ale canalelor de calciu similare, de tip dihidropiridinic, se excretă în lapte.

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea de olmesartan și amlodipină în timpul alăptării, Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi nu este recomandat în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui copil nou-născut sau prematur.

#### Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pot să apară ocazional la pacienții care urmează un tratament antihipertensiv amețeli, cefalee, greață sau oboseală care pot afecta abilitatea reacțiilor. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

#### **4.8 Reacții adverse**

*Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi*



Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi sunt edemul periferic (11,3%), cefaleea (5,3%) și amețelile (4,5%).

Reacțiile adverse ale Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi în studii clinice, după punerea pe piață și raportate spontan au fost enumerate în tabelul de mai jos ca reacții adverse ale fiecărui component în parte, olmesartan medoxomil și amlodipina, având la bază profilul de siguranță al acestor substanțe.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse s-a folosit următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Combinăția în doză fixă olmesartan/amlodipina	Olmesartan	Amlodipina
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Leucocitopenie			Foarte rare
	Trombocitopenie		Mai puțin frecvente	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Reacții alergice/hipersensibilitate la medicament	Rare		Foarte rare
	Reacții anafilactice		Mai puțin frecvente	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hiperglicemie			Foarte rare
	Hiperkaliemie	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>	Amețeli	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		
	Tulburări de somn			Mai puțin frecvente
	Somnolență			Frecvente
	Sincopă	Rare		Mai puțin frecvente
	Tremor			Mai puțin frecvente
<b>Tulburări oculare</b>	Tulburări de vedere (inclusiv diplopia)			Frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Tinitus			Mai puțin frecvente
	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
<b>Tulburări cardiace</b>	Angină pectorală		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente (inclusiv agravarea anginei pectorale)
	Aritmie (inclusiv bradicardia, tahicardia ventriculară și fibrilația 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		

	Hiperemie facială tranzitorie	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 gastro-intestinale</b>	Durere abdominală		Frecvente	Frecvente
	Stări alterate ale intestinului (inclusiv diareea și constipația)			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 abdominală superioară	Mai puțin frecvente		
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue) (vezi pct. 4.4)		Foarte rare	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Valori crescute ale enzimelor hepatice		Frecvente	Foarte rare (mai consistente în prezența colestazei)
	Hepatită			Foarte rare
	Icter			Foarte rare

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecia			Mai puțin frecvente
	Angioedem		Rare	Foarte rare
	Dermatită alergică		Mai puțin frecvente	
	Eritem multiform			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
	Decolorarea pielii			Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson			Foarte rare
	Urticarie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Edem articular			Frecvente
	Artralgie			Mai puțin frecvente
	Artrită		Frecvente	
	Dorsalgie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasm muscular	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Mialgie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere în extremități	Mai puțin frecvente		
	Dureri scheletice		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
	Polachiurie	Mai puțin frecvente		
	Insuficiență renală		Rare	
	Infecția tractului urinar		Frecvente	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Disfuncție erectilă/impotență	Mai puțin frecvente		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 în piept		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 concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei		Frecvente	
	Scăderea potasemiei	Mai puțin frecvente		
	Creșterea uremiei		Frecvente	
	Creșterea uricemiei	Mai puțin frecvente		

	Creșterea valorilor serice a gama glutamil transferazei	Mai puțin frecvente		
	Scăderea greutateii corporale			Mai puțin frecvente
	Creșterea greutateii corporale			Mai puțin frecvente

În asocierie temporală cu administrarea de blocați ai receptorilor angiotensinei II, au fost raportate cazuri izolate de rabdomioliză. Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal la pacienții tratați cu amlodipină.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu olmesartan medoxomil/amlodipină. Efectele cele mai probabile ale supradozajului cu olmesartan medoxomil sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia poate fi întâlnită dacă apare stimularea parasimpatică (vagală). Este de așteptat ca supradozajul cu amlodipină să determine vasodilatație periferică marcată cu hipotensiune arterială marcată și, posibil, tahicardie reflexă. S-a raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și potențial prelungită până la șoc urmat de deces.

### Abordare terapeutică

Dacă ingestia este recentă, poate fi luat în considerare lavajul gastric. La subiecții sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de cărbune activat imediat sau până la 2 ore după ingestia de amlodipină reduce substanțial absorbția amlodipinei.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi necesită tratament intensiv de susținere a sistemului cardiovascular, incluzând monitorizarea strictă a funcției cardiace și pulmonare, ridicarea extremităților și evaluarea volumului circulator și a debitului urinar. Pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale poate fi util un vasoconstrictor, cu condiția să nu existe contraindicații pentru utilizarea sa. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru a contracara efectele blocării canalelor de calciu.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB02.

### Mecanism de acțiune

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este o combinație în doză fixă între un antagonist al receptorului de angiotensină II, olmesartan medoxomil și un blocant al canalelor de calciu, besilat de amlodipină. Combinația în doză fixă dintre aceste substanțe active are un efect antihipertensiv sinergic aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Olmesartan medoxomil/Amlodipină

Într-un studiu cu design factorial, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu durată de 8 săptămâni, efectuat la 1940 de pacienți (71% de tip caucazian și 29% de tip non-caucazian), tratamentul cu fiecare combinație de doze a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi a determinat scăderi semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărei componente. Modificarea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost dependentă de doză: -24/-14 mmHg (combinația 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (combinația 40 mg/5 mg) și -30/-19 mmHg (combinația 40 mg/10 mg).

Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică, în clinostatism, cu 2,5/1,7 mm Hg în plus față de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg. În mod similar, Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/10 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică în clinostatism, cu încă 4,7/3,5 mm Hg față de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg.

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mm Hg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mm Hg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 42,5%, 51,0% și 49,1% pentru Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, respectiv 40 mg/10 mg.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv al Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi a fost, în general, obținută în primele 2 săptămâni de tratament.

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

La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu olmesartan medoxomil 20 mg, tensiunea arterială sistolică/diastolică s-a redus cu -10,6/-7,8 mm Hg, după un tratament cu durata de 8 săptămâni. Adăugarea a 5 mg amlodipină, timp de 8 săptămâni, a determinat reducerea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mm Hg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mm Hg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 44,5% pentru pacienții tratați cu combinația 20 mg/5 mg comparativ cu 28,5% la cei tratați numai cu 20 mg olmesartan medoxomil.

Un studiu suplimentar a evaluat adăugarea de diverse doze de olmesartan medoxomil la pacienți caucazieni, a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat după 8 săptămâni de monoterapie cu amlodipină 5 mg.

La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu amlodipină 5 mg , tensiunea arterială sistolică/diastolică a fost redusă cu -9,9/-5,7 mm Hg, după încă 8 săptămâni. Adăugarea de 20 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat scăderea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -15,3/-9,3 mmHg, iar adăugarea de 40 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale cu-16,7/-9,5 mmHg (p <0,0001).

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (< 140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 29,9% la grupul care a fost tratat în continuare 5 mg amlodipină, în monoterapie, de 53,5% la grupul tratat cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 20 mg/5 mg și de 50,5% la grupul tratat cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi 40 mg/5 mg.

Nu sunt disponibile date randomizate la pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială nu este controlată terapeutic, care urmează tratament combinat cu Olmesartan medoxomil/Amlodipină, administrat în doză medie, comparativ cu cei la care se stabilesc treptat dozele de amlodipină sau olmesartan, utilizate în monoterapie, până la doză maximă.

Cele trei studii efectuate confirmă faptul că efectul de scădere a tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil/amlodipin, administrat o dată pe zi, s-a menținut pe toată durata intervalului de 24 ore dintre doze, cu un raport între valoarea minimă și cea maximă pentru răspunsul sistolic și cel diastolic de 71% - 82% și cu eficacitate menținută în interval de 24 de ore, confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv al Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi a fost similar, indiferent de vârstă și sex și a fost asemănător la pacienții cu și fără diabet zaharat.

În două studii deschise, nerandomizate, extinse, după un an de tratament, s-a demonstrat eficacitatea susținută a utilizării olmesartan medoxomil/amlodipină 40 mg/5 mg, la 49-67 % dintre pacienți.

#### Olmesartan medoxomil (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

Componenta olmesartan medoxomil a Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este un antagonist selectiv al receptorului de angiotensină II de tip 1 (AT1).

Olmesartanul medoxomil este convertit rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan. Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Efectele angiotensinei II includ vasoconstricție, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimulare cardiacă și reabsorbție renală de sodiu. Olmesartanul blochează efectul vasoconstrictor și pe cel de stimulare a secreției de aldosteron al angiotensinei II, prin blocarea legării sale de receptorul AT1, la nivel tisular, incluzând mușchii netezi vasculari și glanda suprarenală. Acțiunea olmesartanului este independentă de sursa sau de calea sintezei angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT1) de către olmesartan determină creșterea concentrațiilor plasmatiche ale reninei, angiotensinei I și II și la ușoară scădere a concentrațiilor plasmatiche ale aldosteronului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, 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.

După administrarea o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere eficientă 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, scăderile maxime ale tensiunii arteriale s-au obținut după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului, cu toate că un procent substanțial al efectului de scădere a tensiunii arteriale a fost observat, deja, după 2 săptămâni de tratament.

Efectul olmesartanului medoxomil asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul clinic randomizat cu olmesartan de prevenire a microalbuminuriei din diabet (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 le-a fost administrat fie olmesartan, fie placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau a blocanților receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului în favoarea olmesartan privind criteriul de evaluare primar de timp 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 olmesartan (178 din 2160 pacienți) și 9,8% în grupul placebo (210 din 2139).

Criteriile de evaluare secundare, evenimente cardiovasculare au avut loc la 96 de pacienți (4,3%) cu olmesartan și la 94 de pacienți (4,2%) cu placebo. Incidența mortalității cardiovasculare a fost mai mare cu olmesartan, comparativ cu tratamentul cu placebo (15 de pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în pofida unor frecvențe similare pentru accident vascular cerebral non-letal (14 de pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-letal (17 de pacienți (0,8%) comparativ cu 26 pacienți (1,2%)) și mortalitate non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală cu olmesartan a crescut numeric (26 de pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)), care 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) s-au investigat efectele olmesartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți randomizați, japonezi și chinezi, și cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cu semnificație clinică. În timpul duratei medii de urmărire de 3,1 ani, pacienților le-a fost administrat fie olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Criteriul de evaluare primar compus (timpul până la primul eveniment de dublare a creatininemiei, boală renală în stadiu terminal, toate cauzatoare de deces), a avut loc la 116 de pacienți din grupul olmesartan (41,1%) și 129 de pacienți din grupul placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p = 0,791). Criteriul de evaluare final compus cardiovascular secundar a apărut la 40 de pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și 53 de pacienți li s-a administrat placebo (18,7%). Criteriul de evaluare cardiovascular compus a inclus deces cardiovascular la 10 (3,5%) pacienții tratați cu olmesartan comparativ cu 3 (1,1%) care au primit placebo, mortalitatea generală 19 (6,7%) comparativ cu 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-fatal 8 (2,8%) comparativ cu 11 (3,9%) și infarct miocardic non-fatal 3 (1,1%) față de respectiv 7 (2,5%).

#### Amlodipină (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

Componenta amlodipină din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi este un blocant al canalelor de calciu, care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele de tip L, voltaj-dependente de la nivelul inimii și mușchilor netezi. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă atât de situsurile de legare dihidropiridinice cât și de cele non-dihidropiridinice. Amlodipina acționează relativ selectiv la nivel vascular, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipinei provine din efectul relaxant direct asupra mușchilor netezi arteriali, care determină scăderea rezistenței periferice și, astfel, conduce la scăderea tensiunii arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina determină o scădere a tensiunii arteriale, dependentă de doză, de lungă durată. Nu există nicio dovadă cu privire la hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea de doze terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o scădere eficace a tensiunii arteriale în decubit dorsal, în poziție șezând și în ortostatism. Utilizarea de lungă durată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale frecvenței cardiace și ale concentrațiilor plasmatiche ale catecolaminelor. La pacienții cu hipertensiune arterială, cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină reduc rezistența vasculară renală, cresc rata de filtrare glomerulară și au efect asupra fluxului plasmatic renal, fără modificarea fracției de filtrare sau proteinurie.

În studii de hemodinamică efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă și în studiile clinice bazate pe teste de exercițiu fizic, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II –IV NYHA, s-a constatat faptul că amlodipina nu produce nicio deteriorare clinică, cuantificabilă prin toleranța la exerciții fizice, fracția de ejeție ventriculară stângă și prin semne și simptome clinice.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE) destinat să evalueze pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, tratați cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a demonstrat că amlodipina nu determină creșterea riscului de deces sau a riscului combinat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire, controlat cu placebo, de lungă durată (PRAISE 2) cu amlodipină la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, fără simptome clinice sau obiective sugestive de etiologie ischemică, la doze stabile de inhibitori ECA, digitalice și diuretice, amlodipina nu a avut nici un efect asupra mortalității totale sau cardiovasculare. La aceeași grupă de pacienți tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creștere a incidenței edemului pulmonar, cu toate că nu poate fi relaționat cu o diferență semnificativă în incidența agravării insuficienței cardiace față de placebo.

Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente noi, și anume amlodipina 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinoprilul 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta peste 55 de ani, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc adițional pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înaintea înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu ÎÎ (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38 cu ÎÎ 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu

toate aceste, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu 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 este 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 este 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 medoxomil/amlodipină

După administrarea pe cale orală de Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi, concentrațiile plasmatice maxime ale olmesartanului și amlodipinei sunt atinse la 1,5 – 2 ore, respectiv 6 – 8 ore. Viteza și extinderea absorbției celor două substanțe active din compoziția olmesartan medoxomil/amlodipină sunt echivalente cu viteza și extinderea absorbției după ingestia celor două componente sub formă de comprimate separate. Alimentele nu influențează biodisponibilitatea olmesartanului și amlodipinei din compoziția Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi.

### Olmesartan medoxomil (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

#### 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 orale unice, până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au 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 plasmatic 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 unei doze orale 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 materiile 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 este atinsă după administrarea primelor câteva doze și nu se observă 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 olmesartan medoxomil 40 mg și clorhidrat de colesevelam 3750 mg 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 olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru olmesartan fost redus cu 50-52%, indiferent dacă sunt administrate concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct.4.5).

#### Amlodipină (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

##### Absorbție și distribuție

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64% și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Absorbția amlodipinei nu este influențată de aportul concomitent de alimente.

##### Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic la metaboliți inactivi și se excretă pe cale urinară 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

## Olmesartan medoxomil și amlodipină (substanțele active din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)*

La copii și adolescenți, nu sunt disponibile date de farmacocinetică.

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

La pacienții cu hipertensiune arterială, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, crește cu aproximativ 35% la persoane 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). Aceasta creștere a ASC poate avea o legătură parțială cu reducerea medie a funcției renale la această grupă de pacienți. Schema terapeutică recomandată la vârstnici este, însă, aceeași, dar se recomandă precauție în cazul creșterii dozelor.

Durata de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este comparabilă la pacienții tineri și la cei vârstnici. La vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. În acest studiu, creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă a fost de așteptat pentru această grupă de vârstă. (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, 4.4).

Amlodipina este metabolizată în proporție mare la metaboliți inactivi. Zece procente din substanță se excretă sub formă nemodificată pe cale urinară. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu au legătură cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doză uzuală. Amlodipina nu este dializabilă.

#### *Insuficiență hepatică*

După administrare orală a unei doze unice, valorile ASC ale olmesartanului sunt 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, este de 0,26%, 0,34%, respectiv 0,41%. După administrarea de doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartanului este, 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 sunt 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, 4.4).

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. La pacienții cu insuficiență hepatică, clearance-ul amlodipinei este redus și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, rezultând o creștere a ASC cu aproximativ 40 - 60% (vezi pct. 4.2, 4.4).

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

Având la bază profilul de toxicitate non-clinic al fiecărei substanțe în parte, nu este de așteptat o exacerbare a toxicității în cazul combinației în doză fixă, deoarece fiecare substanță are ținte diferite, adică rinichii în cazul olmesartanului medoxomil și inima în cazul amlodipinei.

Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate, cu durată de 3 luni, efectuat la șobolani, s-a demonstrat că administrarea orală de olmesartan medoxomil și amlodipină, în combinație, a determinat următoarele modificări: scăderea numărului de hematii în hemoleucogramă și modificări renale, ambele putând fi induse de componenta olmesartan medoxomil; modificări la nivelul intestinului (dilatarea luminală și îngustarea difuză a mucoasei ileusului și colonului) și modificări la nivelul glandelor suprarenale (hipertrofia celulelor glomerulare corticale și vacuolizarea celulelor corticale fasciculare) și hipertrofia ductelor glandelor mamare, care pot fi induse de componenta amlodipină. Aceste modificări nici nu au agravat toxicitatea existentă și raportată anterior a fiecărui medicament în parte, nu au indus toxicitate suplimentară și nu au fost observate efecte toxice sinergice.

#### Olmesartan medoxomil (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

La șobolani și câini, în studiile de toxicitate cronică olmesartanul medoxomil a demonstrat efecte similare altor antagoniști ai receptorului de AT1 și ale altor inhibitori ai ECA: creșterea uremiei (CPU) și creatininemiei; reducerea greutății 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 AT1 și cu alți inhibitori ai ECA și pot fi reduse de 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 AT1, par să nu aibă nicio semnificație clinică.

*In vitro*, similar altor antagoniști ai receptorului AT1, 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 restrâns de testare a genotoxicității sugerează faptul că olmesartanul medoxomil este 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 reproductive 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 descendenților a fost redusă după expunerea la olmesartan medoxomil și s-a observat dilatația bazinetului renal, după expunerea femelelor în ultima parte a sarcinii 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 (substanță activă din Olmesartan medoxomil/Amlodipină Flomi)

##### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatiche scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

#### Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene.

Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Talc

Dioxidul de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172) (numai pentru 40 mg/10 mg comprimate filmate)

Oxid galben de fier (E172) (numai pentru 40 mg/5 mg și 40 mg/10 mg comprimate filmate)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din Al/Al (OPA-Al-PVC/Al).

Ambalaj cu: 14, 28, 30, 56, 90, 98 și 10 x 28, 10 x 30 comprimate filmate.

Ambalaj cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate a: 10, 50 și 500 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**

Genepfarm S.A.  
18th Km Marathonos Avenue, Pallini Attiki, 15351  
Grecia

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

11875/2019/01-11

11876/2019/01-11

11877/2019/01-11

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

Autorizare - Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2021