

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неосара 20 mg филмирани таблетки  
Neosara 20 mg film-coated tablets

Неосара 40 mg филмирани таблетки  
Neosara 40 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил.

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил.

Помощни вещества с известно действие:

Неосара 20 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 143,2 mg лактоза монохидрат.

Неосара 40 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 286,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Неосара 20 mg таблетки са: бели до почти бели, кръгли, двойноизгъннали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с релефно обозначение "Y" и "7" от двете страни на чертата и гладки от другата страна на таблетката, с диаметър  $8,80 \pm 0,20$  mm и дебелина  $3,60 \pm 0,30$  mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Неосара 40 mg таблетки са: бели до почти бели, елипсоидни, двойноизгъннали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, с диаметър  $15,30 \pm 0,20$  mm, височина  $7,40 \pm 0,20$  mm и дебелина  $4,85 \pm 0,30$  mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни

Препоръчителната начална доза на олмесартан медоксомил е 10 mg един път дневно. При пациенти, при които тази доза не е достатъчна за постигане на контрол на артериалното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до 20 mg един път дневно като оптимална доза. Ако е необходимо допълнително понижение на артериалното налягане, дозата може да се увеличи максимално до 40 mg или може да се прибави лечение с диуретик (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

|                                                  |                    |
|--------------------------------------------------|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                       | 20180054155        |
| Разрешение №                                     | 63058-9 19-07-2023 |
| ВГ/МА/МР                                         |                    |
| Одобрение №                                      |                    |



Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил се проявява след около 2 седмици от началото на лечението, а максималният ефект се постига след около 8 седмици от началото на лечението. Това трябва да се има предвид при решение за промяна в дозировката за определен пациент.

#### **Пациенти в старческа възраст (65 години )**

По принцип не се налага прецизиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте по-долу за препоръки при пациенти с бъбречно увреждане). Ако е необходимо повишение на дозата до максималната доза от 40 mg, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява.

#### **Бъбречно увреждане**

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-60 ml/min) максималната доза е 20 mg олмесартан медоксомил един път дневно, поради ограничен опит с по-високи дози при тези пациенти. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min), тъй като има само ограничен опит при тези пациенти (вижте точки 4.4, 5.2).

#### **Чернодробно увреждане**

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил еднократно дневно и максималната доза не трябва да надвишава 20 mg еднократно дневно. При пациенти с чернодробно увреждане, които вече получават диуретици и/или други антихипертензивни лекарства се препоръчва строг мониторинг на кръвното налягане и бъбречната функция. Няма опит с олмесартан медоксомил при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това приложението не се препоръчва при тези пациенти (вижте точка 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при пациенти с билиарна обструкция (вижте точка 4.3).

#### **Педиатрична популация**

Безопасността и ефективността на Неосара при деца и юноши под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

#### **Начин на приложение**

За да се подпомогне сътрудничеството при лечението, се препоръчва Неосара таблетки да се приемат по едно и също време всеки ден, със или без храна, например на закуска. Таблетката трябва да се приема с известно количество течност (например чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвчи.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вижте точка 4.4 и 4.6).

Билиарна обструкция (вижте точка 5.2).

Едновременната употреба на Неосара с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Вътресъдов обемни дефицит**

При пациенти с обемни и/или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, особено на сол диета, диария или повръщане може да настъпи симптоматична хипотония, особено след



първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на олмесартан медоксомил.

#### **Други състояния, активирани ренин-ангиотензин-алдостероновата система**

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с други лекарства, повлияващи тази система, води до остра хипотония, азотемия, олигоурия или, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Не може да се изключи вероятността от подобни състояния при приложение на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти.

#### **Реноваскуларна хипертония**

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек, приложението на лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да доведе до повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

#### **Бъбречно увреждане или бъбречна трансплантация**

При приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с нарушена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и нивата на креатинин. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (вижте точка 4.2 и 5.2). Няма опит при приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с наскоро осъществена бъбречна трансплантация или при пациенти в краен стадий бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

#### **Чернодробно увреждане**

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при тези пациенти (вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане).

#### **Хиперкалиемия**

Приложението на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да предизвика хиперкалиемия.

Рискът, който може да е фатален, се увеличава при **старческа възраст**, при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с диабет, при пациенти, които се лекуват с други лекарствени продукти, повишаващи нивата на калия и/или при пациенти със съпътстващи инциденти.

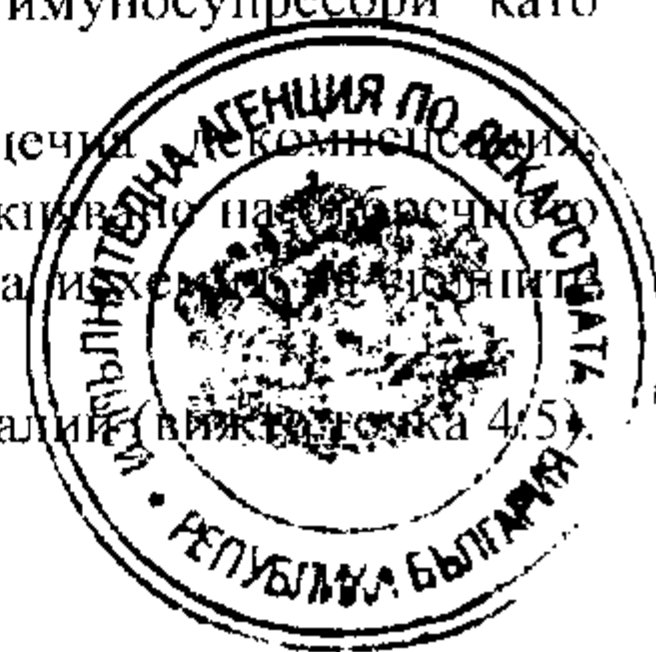
Преди да се назначи едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се оцени съотношението полза/риск и да се вземат предвид други възможности (вж. също по-долу точка „Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)“).

Главните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се имат предвид са:

- диабет, бъбречно увреждане, възраст ( $> 70$  години);
- комбинация с един или повече лекарствени продукта, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове лекарствени продукти могат да предизвикат хиперкалиемия: солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм.

- съпътстващи инциденти, особено дехидратация, остра сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно утежвящо настъпващо състояние (напр. инфекциозно заболяване), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайниците, рабдомиолиза, обширна травма).

При рисковите пациенти се препоръчва строг мониторинг на серумния калий (вижте точка 4.5).



### **Двойно блокиране на ренин-ангиотензин—алдостероновата система (РААС)**

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

### **Литий**

Подобно на други ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, не се препоръчва едновременното приложение на литий с олмесартан медоксомил (вижте точка 4.5).

### **Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия**

Подобно на други вазодилататори с необходимо внимание при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, както и с обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

### **Първичен алдостеронизъм**

Пациентите с първичен алдостеронизъм по принцип не отговарят на лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Ето защо при тези пациенти не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил.

### **Шпру-подобна ентеропатия**

В много редки случаи се съобщава тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, вероятно причинена от локализирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Чревните биопсии на пациентите често показват вилозна атрофия. Ако при пациент се появят тези симптоми по време на лечението с олмесартан, трябва да се изключи друга етиология. Трябва да се има предвид прекъсване на приема на олмесартан медоксомил в случаи, при които не е установена друга етиология. В случаи, когато симптомите изчезнат и шпру-подобната ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се започва отново.

### **Етнически особености**

Както при всички други ангиотензин II антагонисти, понижаващи артериалното налягане ефектът на Неосара може да бъде в известна степен по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на нискорениновия статус при чернокожи пациенти с повишено кръвно налягане.

### **Бременност**

При бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II антагонисти. Освен ако продължението на лечението с ангиотензин II антагонист не е от съществено значение, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност при бременност. При диагностицираната бременност лечението с ангиотензин II антагонисти трябва веднага да се прекъсне и при необходимост да се започнат други лечения (вижте точка 4.3 и 4.6).



## Други

Както и при други антихипертензивни лекарства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия за извършени само при възрастни.

### Ефект на други лекарства върху олмесартан медоксомил

#### *Други антихипертензивни лекарства*

Понижаващият кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил може да бъде усилен чрез едновременното приложение на други антихипертензивни лекарства.

#### *АСЕ инхибитори, ангиотензин-II-рецепторни блокери или алискирен*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### *Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици*

Базирайки се на опита с други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви добавки, съдържащи калий или други лекарства, които могат да увеличат нивата на серумния калий (напр. хепарин), може да доведе до повишение на серумния калий (вижте точка 4.4). Ето защо не се препоръчва едновременното приложение.

#### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина в дози  $>3$  g/ден и COX-2 инхибиторите) и ангиотензин-II рецепторните антагонисти могат да имат синергичен ефект върху намалението на гломерулната филтрация. Рискът от едновременното приложение на НСПВС и на ангиотензин-II рецепторни антагонисти е появата на остра, бъбречна недостатъчност. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция в началото на лечението и редовна хидратация на пациента.

Освен това едновременното приложение може да доведе до понижаване на антихипертензивния ефект на ангиотензин-II рецепторните антагонисти, което води до частична загуба на ефективността им.

#### *Други вещества*

След лечение с антиацид (алуминиев магнезиев хидроксид) се наблюдава умерено намаляване на бионаличността на олмесартан. Едновременното приложение на варфарин и дигоксин може да увеличи ефект върху фармакокинетиката на олмесартан.



## Ефект на олмесартан медоксомил върху други лекарства

### Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин-II рецепторни антагонисти е наблюдавано обратимо повишение на серумния литий и токсичността му. Ето защо не се препоръчва едновременното приложение на литий с олмесартан медоксомил (вижте точка 4.4). Ако едновременното приложение е наложително, се препоръчва внимателно проследяване на серумния литий.

### Други вещества

В специфични клинични изпитвания със здрави доброволци са проучени варфарин, дигоксин, антацид (магнезиев алуминиев хидроксид), хидрохлоротиазид и правастатин. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия и в частност олмесартан медоксомил не оказва значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин и върху фармакокинетиката на дигоксин.

Олмесартан не оказва клинично значим инхибиторен ефект *in vitro* върху цитохром P450 ензимите 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при хора. Не оказва или има минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 при пъхове. Ето защо не са провеждани проучвания за взаимодействия *in vivo* с известни инхибитори и индуктори на P450 цитохром ензима и не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и лекарства, които се метаболизират от гореизброените цитохром P450 ензими.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Приложението на ангиотензин II антагонисти не се препоръчва по време на 2-ри и 3-ти триместър от бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; независимо от това не може да се изключи леко увеличение на риска. *Тъй като няма контролирани епидемиологични данни за риск при ангиотензин II антагонистите, подобни рискове може да са налични и при този клас лекарства.* Освен ако продължението на лечението с ангиотензин II антагонист не е от съществено значение, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност при бременност. При диагностициране на бременност лечението с ангиотензин II антагонисти трябва веднага да се преустанови и при необходимост да се приложи друго лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II антагонисти по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност у хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вижте също точка 5.3 ("Предклинични данни за безопасност").

При експозиция към ангиотензин II антагонисти през втори и трети триместър от бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и на черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонист по време на бременността, трябва внимателно да се проследяват за хипотония (вижте още точка 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи пъхове, но не е известно дали олмесартан се екскретира в кърмата при хора. Поради липса на информация за приложението на олмесартан по време на кърмене, олмесартан не се препоръчва и се предпочитат други лечения с по-добър фармакологичен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новороденци и преждевременно родени.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неосара минимално или умерено повлиява способността за шофиране или работа с машини. Понякога може да се появи замаяност или умора при пациенти, които приемат антихипертензивни лекарства, което може да наруши способността за реагиране.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с Неосара са главоболие (7,7%), грипоподобни симптоми (4,0%) и замаяност (3,7%).

В плацебо-контролирани проучвания с монотерапия, единствената нежелана реакция, която недвусмислено е свързана с лечението, е замаяност (2,5% честота при олмесартан медоксомил и 0,9% при плацебо). Честотата е също малко по-висока при олмесартан медоксомил в сравнение с плацебо за хипертриглицеридемия (2,0% спрямо 1,1%) и за увеличени нива на креатинин фосфокиназа (1,3% спрямо 0,7%).

##### Таблица с нежелани реакции:

По време на постмаркетинговия опит се съобщава за следните нежелани реакции:

Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ).

| Система/орган клас                             | Нежелани реакции                         | Честота     |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | Тромбоцитопения                          | Нечести     |
| Нарушения на имунната система                  | Анафилактична реакция                    | Нечести     |
| Нарушения на метаболизма и храненето           | Хипертриглицеридемия                     | Чести       |
|                                                | Хиперурикемия                            | Чести       |
|                                                | Хиперкалиемия                            | Редки       |
| Нарушения на нервната система                  | Замаяност                                | Чести       |
|                                                | Главоболие                               | Чести       |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | Световъртеж                              | Нечести     |
| Сърдечни нарушения                             | Ангина пекторис                          | Нечести     |
| Съдови нарушения                               | Хипотония                                | Чести       |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Бронхит                                  | Чести       |
|                                                | Фарингит                                 | Чести       |
|                                                | Каплица                                  | Чести       |
|                                                | Ринит                                    | Чести       |
| Стомашно-чревни нарушения                      | Гастроентерит                            | Чести       |
|                                                | Диария                                   | Чести       |
|                                                | Коремна болка                            | Чести       |
|                                                | Гадене                                   | Чести       |
|                                                | Диспепсия                                | Чести       |
|                                                | Повръщане                                | Нечести     |
|                                                | Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4) | Много редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Екзантем                                 | Нечести     |
|                                                | Алергичен дерматит                       | Нечести     |
|                                                | Уртикария                                | Нечести     |
|                                                | Обрив                                    | Нечести     |
|                                                | Сърбеж                                   | Нечести     |
|                                                | Ангиоедем                                | Нечести     |



|                                                                        |                                               |         |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> | Артрит                                        | Чести   |
|                                                                        | Болка в гърба                                 | Чести   |
|                                                                        | Болка в костите                               | Чести   |
|                                                                        | Миалгия                                       | Нечести |
|                                                                        | Мускулен спазъм                               | Редки   |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       | Хематурия                                     | Чести   |
|                                                                        | Инфекция на уринарния тракт                   | Чести   |
|                                                                        | Остра бъбречна недостатъчност                 | Редки   |
|                                                                        | Бъбречна недостатъчност                       | Редки   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                | Болка                                         | Чести   |
|                                                                        | Болка в гърдите                               | Чести   |
|                                                                        | Периферен оток                                | Чести   |
|                                                                        | Грипоподобни симптоми                         | Чести   |
|                                                                        | Умора                                         | Чести   |
|                                                                        | Оток на лицето                                | Нечести |
|                                                                        | Летения                                       | Нечести |
|                                                                        | Обща слабост                                  | Нечести |
|                                                                        | Апатия                                        | Редки   |
| <b>Изследвания</b>                                                     | Повишени нива на чернодробни ензими           | Чести   |
|                                                                        | Повишени нива на урея в кръвта                | Чести   |
|                                                                        | Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта | Чести   |
|                                                                        | Повишени нива на креатинин в кръвта           | Редки   |

Докладвани са единични случаи на рабдомиолиза във връзка с приема на ангиотензин II рецепторни блокери.

#### Допълнителна информация за специални популации

При пациенти в старческа възраст честотата на хипотонията е леко повишена от рядка на нечеста.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Налице са само оскъдни данни за предозиране при хора. Най-вероятният ефект при предозиране е хипотония. В случай на предозиране състоянието на пациента се проследява внимателно и се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

Няма информация дали олмесартан се очисти с диализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, АТС код: C09C A 08

#### Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Предполага се, че блокира всички действия на ангиотензин II, медиранни чрез AT<sub>1</sub> рецепторите, независимо от източника и начина на синтезиране на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT<sub>1</sub>)-рецепторите води до увеличение на плазмените нива на ренина и на концентрациите на ангиотензин I и II, както и в известна степен намаление на плазмените нива на алдостерона.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата на хипертонията чрез тип 1 (AT<sub>1</sub>) рецепторите.

#### Клинична ефикасност и безопасност

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозозависимо, продължително намаление на артериалното кръвно налягане. Няма данни за хипотония на първата доза, за тахифилаксия при продължително лечение или за ребаунд-хипертония след преустановяване на терапията.

Еднократното приложение на ден на олмесартан медоксомил осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане в продължение на целия 24-часов дозов интервал. Еднократното приложение на ден води до намаление на артериалното налягане, еднакво с това на приложение на същата обща дневна доза два пъти дневно.

При продължително приложение, максимално понижаване на артериалното налягане се постига 8 седмици след започване на терапията, въпреки че значителна част от понижавания артериалното налягане ефект се наблюдава още след първите 2 седмици от лечението. Едновременно приложение с хидрохлоротиазид се понася добре и води до допълнително понижение на артериалното налягане.

Все още не е известен ефектът на олмесартан върху смъртността и заболяемостта.

Проучването Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4447 пациенти с диабет тип 2, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, изследва дали лечението с олмесартан може да забави началото на микроалбуминурия. По време на средния проследяван период от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (ARB).

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за начало на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След корекция на разликите в артериалното налягане това намаляване на риска вече не е статистически значимо, 8,2% (178 от 2160) от пациентите от групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в плацебо групата са развили микроалбуминурия.

За вторичните крайни цели, сърдечносъдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3% при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечносъдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 пациента (0,1%)), въпреки сходните нива на нефатален инсулт (14 пациента (0,6%) спрямо 8 пациента (0,4%)), нефатален миокарден инфаркт (17 пациента (0,8%) спрямо 26 пациента (1,2%)) и смъртност, различна от сърдечносъдова, (11 пациента (0,5%) спрямо 10 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациента (1,2%) спрямо 13 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечносъдови инциденти.



Проучването Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната степен на бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечносъдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай с диабет тип 2 с изявена нефропатия. По време на средния период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, включително и ACE инхибитори.

Първичната комбинирана крайна цел (време до първия случай на удвояване на серумния креатинин, терминална степен на бъбречна болест, обща смъртност) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,4%) и при 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24);  $p=0,791$ ). Комбинираната вторична сърдечносъдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан, (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо, (18,7%). Тази комбинирана сърдечносъдова крайна цел включва сърдечносъдова смърт при 10 (3,5%) пациента, приемали олмесартан, спрямо 3 (1,1%), приемали плацебо, обща смъртност 19 (6,7%) спрямо 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) спрямо 11 (3,9%) и нефатален миокарден инфаркт 3 (1,1%) спрямо 7 (2,5%), съответно.

#### Друга информация

Две големи рандомизирани контролирани проучвания - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) - проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е предлекарство. При абсорбиране от гастроинтестиналния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит, олмесартан, от който се наблюдава концентрация в лигавица и в порталната кръвна мрежа.



В плазмата или екскретите не се откриват активности на интактен олмесартан медоксомил или интактни странични вериги на медоксомил. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан, приложен под формата на таблетки, е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{\max}$ ) на олмесартан се достига в рамките на 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, а плазмените концентрации на олмесартан нарастват почти линейно с нарастващи еднократни перорални дози до около 80 mg. Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

Не се наблюдават клинично значими полово-зависими разлики във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (99,7%). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други едновременно приложени лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска, което се потвърждава от липсата на клинично-значими взаимодействия между олмесартан медоксомил и варфарин. Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е малък (16-29 l).

#### **Биотрансформация и елиминиране**

Обикновено общият плазмен клирънс е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително малък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След еднократно перорално приложение на маркиран  $^{14}\text{C}$ -олмесартан медоксомил, 10-16% от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението на дозата), а остатъкът от откритата радиоактивност се екскретира във фецеса. Имайки предвид системната наличност от 25,6%, може да се заключи, че абсорбираният олмесартан се елиминира и чрез бъбречна екскреция (около 40%), и чрез хепато-билиарна екскреция (около 60%). Цялото количество радиоактивност е идентифицирано като олмесартан. Не се открива друг значим метаболит. Ентерохенаталният метаболизъм на олмесартан е минимален. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вижте 4.3).

Крайният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозиране. Равновесно състояние се достига след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5-0,71 l/h и е независим от дозата.

#### **Фармакокинетика при специфични групи**

##### *Старческа възраст (65 години или повече)*

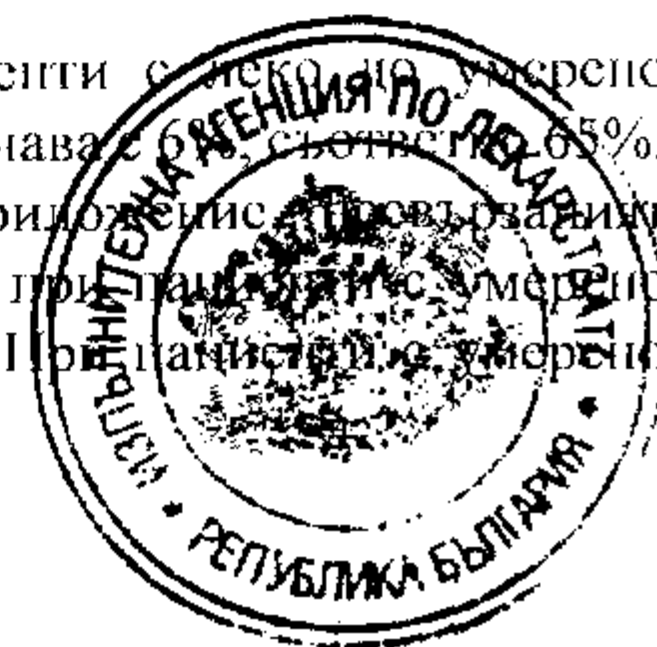
При хипертоници, AUC в равновесно състояние се увеличава с около 35% при пациенти в старческа възраст (65-75 години) и с около 44% при много *възрастни пациенти* (>75 години), в сравнение с по-млади пациенти. Това може да е поне отчасти свързано със средното намаляние на бъбречната функция при тези пациенти.

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане, AUC в равновесно състояние се увеличава с 62%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбречна функция, съответно сравнени със здрави контроли (вижте точка 4.2.4.4).

##### *Чернодробно увреждане*

След еднократно перорално приложение на олмесартан при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, AUC в равновесно състояние се увеличава с 65%, 82% и 179% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена чернодробна функция, съответно сравнени със здрави контроли. Два часа след приложението на дозата, концентрацията на олмесартан при здрави индивиди, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено до тежко нарушена чернодробна функция е съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. При пациенти с умерено



чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан след приложение на многократни дози е също 65% по-висока, в сравнение със съответните здрави контроли. Средните стойности на  $C_{max}$  на олмесартан медоксомил са сходни при пациенти с чернодробно увреждане или при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вижте точки 4.2 и 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил демонстрира подобен ефект като другите  $AT_1$  рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишени урея и креатинин в кръвта (поради функционални промени в бъбреците поради блокирането на  $AT_1$ -рецепторите); намаление на сърдечната маса; понижени параметри на червените кръвни клетки (понижение на еритроцитния брой, хемоглобина и хематокрита); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии на бъбречния епител, удебеляване на базалните мембрани, дилатация на тубулите). Тези нежелани ефекти предизвикани от фармакологичното действие на олмесартан медоксомил, са наблюдавани и в предклинични проучвания за други  $AT_1$ -рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори и може да се редуцират с едновременно приложение на натриев хлорид.

И при двата вида се наблюдава увеличение на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларния апарат на бъбрека. Тези ефекти, които са типични за ACE-инхибиторите и  $AT_1$ -рецепторните антагонисти, не показват клинична значимост.

Подобно на други  $AT_1$ -рецепторни антагонисти, олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомната чувствителност в клетъчни култури *in vitro*. Не се наблюдават значими ефекти в няколко *in vivo* проучвания с олмесартан медоксомил в много високи дози до 2000 mg/kg. Според общите данни от проучванията за генотоксичност е много малко вероятно олмесартан медоксомил да оказва генотоксичен ефект при клинично приложение.

Олмесартан медоксомил не показва канцерогенност нито при 2-годишно проучване при плъхове, нито при две 6-месечни проучвания за канцерогенност при мишки, при използване на трансгенни модели.

В репродуктивни проучвания с плъхове, олмесартан медоксомил не повлиява фертилитета и няма доказателства за тератогенен ефект. Подобно на други  $AT_1$  антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил, преживяемостта на поколенията намалява, а след експозиция на бременни животни в късните стадии на бременността и по време на лактация се наблюдава первична дилатация на бъбрека. Подобно на други антихипертензивни лекарства, олмесартан медоксомил демонстрира по-висока токсичност при бременни зайци, в сравнение с бременни плъхове, но няма данни за фетотоксичен ефект.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Нискозаместена хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат



Обвивка на таблетката:  
Титаниев диоксид (Е 171)  
Талк  
Хипромелоза (6срс)  
Лактоза монохидрат

#### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

#### **63 Срок на годност**

5 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Неосара са опаковани в алуминиеви блистери.  
Всяка картонена опаковка съдържа 30 таблетки и листовка за пациента.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**НЕО БАЛКАНИКА ЕООД**

Ул. „Земляне“ 35

София 1618

България

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Неосара 20 mg Рег. № 20180054

Неосара 40 mg Рег. № 20180055

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 12.03.2018 г.

Дата на последно подновяване: 15.02.2023

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2023

