

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олиместра 10 mg филмирани таблетки
Олиместра 20 mg филмирани таблетки
Олиместра 40 mg филмирани таблетки

Olimestra 10 mg film-coated tablets
Olimestra 20 mg film-coated tablets
Olimestra 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олиместра 10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).

Олиместра 20 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).

Олиместра 40 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (*olmesartan medoxomil*).

Помощно вещество с известно действие:
10 mg
Една таблетка съдържа 54,63 mg лактоза.

20 mg
Една таблетка съдържа 109,25 mg лактоза.

40 mg
Една таблетка съдържа 218,50 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

10 mg: бели, кръгли, леко двойно изпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение S1 от едната страна на таблетката, диаметър 6,5 mm.

20 mg: бели, кръгли, леко двойно изпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение S2 от едната страна на таблетката, диаметър 8 mm.

40 mg: бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение S3 от едната страна на таблетката, размери 13x8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Лечение на хипертония при деца и юноши от 6 до 18-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Възрастни

Препоръчителната дневна доза на олмесартан медоксомил е 10 mg един път дневно. При пациенти, при които тази доза не е достатъчна за постигане на контрол на кръвното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до 20 mg веднъж дневно като оптимална доза. Ако е необходимо допълнително понижение на артериалното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до 40 mg максимално на ден или може да се прибави хидрохлоротиазид.

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

Пациенти в старческа възраст (65-годишна възраст и по-възрастни)

По принцип не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (виж по-долу препоръките при пациенти с бъбречна недостатъчност). Ако е необходимо повишение на дозата до максималната доза от 40 mg, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява.

Пациенти с 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) поради ограничен опит при тези пациенти (вж. точка 4.4, 5.2).

Пациенти с 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 (вж. точка 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при пациенти с жлъчна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Деца и юноши от 6 до 18-годишна възраст.

Препоръчителната доза на олмесартан медоксомил при деца и юноши от 6 до 18-годишна възраст е 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. При деца, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано при тази доза, дозата на олмесартан медоксомил може да бъде увеличена до 20 mg веднъж дневно. Ако се налага допълнително намаляване на кръвното налягане, при деца с телесно тегло над 35 kg, дозата на олмесартан медоксомил може да се увеличи до максимум 40 mg. При деца с телесно тегло под 35 kg, дневната доза не трябва да надвишава 20 mg.

Друга педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на олмесартан медоксомил при деца от 1 до 5-годишна възраст все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, и 5.1, но препоръки за дозировката не може да бъде направена.

Олмесартан медоксомил не трябва да се използва при деца под 1-годишна възраст, поради опасения относно безопасност и поради липса на данни в тази възрастова група.



Начин на приложение

За да се подпомогне сътрудничеството при лечението, е препоръчително таблетките Олимистра да се приемат по едно и също време на деня, с или без храна, например по време на закуска. Таблетката трябва да се подлъща с достатъчно количество течност (например една чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче.

4.3 Противопоказания

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

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

Билиарна обструкция (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на Олмесартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътресъдов обемен дефицит

При пациенти с обемен или солеви дефицит поради агресивна диуретична терапия, бедна 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, активиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при 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 тези състояния да се проявят 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 бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и креатинин. Не се препоръчва приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) (вж. 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 на 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 (вж. точка 4.2 за препоръки за дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане).

Хиперкалиемия



Използването на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да доведе до хиперкалиемия.

Рисковете, които могат да бъдат фатални, се увеличават при пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий и/или при пациенти с придружаващи заболявания.

Преди предписването за едновременна употреба на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, трябва да се прецени съотношението полза/риск и да се имат предвид другите алтернативни лечения.

Основните рискови фактори за хиперкалиемия, които са отчетени, са:

- Диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години).
- Комбинация с един или повече други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или калиеви добавки. Някои лекарствени продукти или терапевтичен клас от лекарствени продукти може да предизвика хиперкалиемия: заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти рецептори, нестероидни противовъзпалителни средства (включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм.
- Съпътстващи събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на бъбречната състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчни разпадане (например остра исхемия на крайниците, рабдомиолиза, разширена травма).

Препоръчва се внимателно проследяване на серумния калий при най-рисковите пациенти (вж. 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 олмесартан медоксомил с литий (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната или митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм 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 за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечение. 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-подобна ентеропатия е доказана с биопсия, лечението с олмесартан медоксомил не трябва да се започва отново.

Етнически особености

Подобно на други ангиотензин- II -рецепторни антагонисти, ефектът на олмесартан медоксомил върху кръвното налягане при чернокожи пациенти е по-слаб, в сравнение с останалите пациенти, което най-вероятно се обяснява с ниските нива на ренин при чернокожите.

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRA) не трябва да се започват по време на бременност. Освен, ако продължаването на лечението с AIIIRA не се счита за жизненонеобходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да се преминат към алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с AIIIRA трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да започне алтернативно лечение (вж. точки 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.

Олиместра съдържа лактоза. Пациентите с наследствена 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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Не е известно дали взаимодействията при деца са подобни на тези при възрастни.

Ефекти на други лекарства върху олмесартан медоксомил

Други антихипертензивни лекарства

Понижаващият кръвното налягане ефект на олмесартан медоксомил може да бъде засилен при 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 (вж. 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. При едновременното приложение на НСПВС и на ангиотензин-II рецепторни антагонисти може да се прояви остра бъбречна недостатъчност. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция на пациента 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 и до частична загуба на ефективността им.

Други вещества

След лечение с антиацид (алуминиево магнезиев хидроксид) се наблюдава умерено намаление на бионаличността на олмесартан. Едновременното приложение на варфарин и дигоксин не оказва ефект върху фармакокинетиката на олмесартан.

Колесевелам, лекарство, което се свързва с жлъчните киселини

Едновременното приложение на колесевелам хидрохлорид, лекарство, което свързва жлъчните киселини, намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява елиминационния полуживот ($t_{1/2}$). Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта от лекарственото взаимодействие. Приложението на олмесартан медоксомил поне 4 часа преди колесевелам хидрохлорид трябва да се има предвид (вижте точка 5.2).

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 (вж. 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, антиацид (магнезиев алуминиев хидроксид), хидрохлоротиазид и правастатин. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия и в частност олмесартан медоксомил не оказва сигнификантен ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин и върху фармакокинетиката на дигоксин.

Олмесартан медоксомил не оказва клинично значим инхибиторен ефект *in vitro* върху цитохром P450 ензимите 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 на хора и не оказва или има минимален индуциращ ефект върху активността на цитохром P450 на плъхове. 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

Използването на AIIIRA не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на олмесартан е противопоказано през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIIRA), подобни рискове биха могли да съществуват при този клас лекарства. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с AIIIRA се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIIRA трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Лечението с AIIIRA през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка също 5.3).

Ако през втория триместър на бременността се проведе лечение с AIIIRA, се препоръчва ехографски контрол на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AIIIRA, би следвало да са под непрекъснат контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

При кърмещи плъхове е установено, че Олмесартан се екскретира в кърмата, но не е известно дали олмесартан се екскретира в кърмата при хора. Тъй като няма налична информация относно използването на Олимистра по време на кърмене, Олимистра не се препоръчва и алтернативни лечения с по-добри профили на безопасност, установени по време на кърменето, са за предпочитане, особено при кърмещи новородено или недоносено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олмесартан повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Замаяност или отпадналост могат да настъпят понякога при пациенти на антихипертензивна терапия, което може да попречи на възможността им да реагират..

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с олмесартан медоксомил са главоболие (7,7%), грип-подобни симптоми (4,0%) и замаяване (3,7%).

В плацебо-контролирани проучвания при монотерапия, единствената нежелана лекарствена реакция, която категорично е свързана с лечението, е замаяност (2,5 % при олмесартан медоксомил и 0,9 % при плацебо).

Появата на хипертриглицеридемия при приложение на олмесартан медоксомил, в сравнение с плацебо (2,0 % спрямо 1,1 %), както и повишена креатининфосфокиназа (1,3 % спрямо 0,7 %) е малко по-честа.

Таблично представяне на списъка на нежелани лекарствени реакции:

Нежеланите лекарствени реакции при употребата на олмесартан медоксомил, докладвани при клинични проучвания, пост-ауторизационни изпитвания за безопасност и от спонтанни съобщения са обобщени в таблицата.

Следната терминология е използвана, за да се класифицира честотата на поява на нежелани лекарствени реакции от пост-маркетинговия опит.



Те са изброени по системно-органен клас и са подредени по честота, като се спазва следния принцип: много чести ($>1/10$), чести ($1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1000$ до $<1/100$), редки ($>1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($<1/10000$), с неизвестна честота (честотата не може да се предвиди от наличните данни).

Системно-органен 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	Вертиго	Нечести
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Редки
Респираторни, торакални и медиастенални нарушения	Бронхит	Чести
	Фарингит	Чести
	Кашлица	Чести
	Ринит	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гастроентерит	Чести
	Диария	Чести
	Коремната болка	Чести
	Гадене	Чести
	Диспепсия	Чести
	Повръщане	Нечести
	Шпру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Екзантема	Нечести
	Алергичен дерматит	Нечести
	Уртикария	Нечести
	Обрив	Нечести
	Пруритус	Нечести
	Ангиоедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артрит	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Скелетна болка	Чести
	Миалгия	Нечести
	Мускулни крампи	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Бъбречна недостатъчност	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болки	Чести
	Болки в гърдите	Чести
	Периферен оток	Чести
	Грипоподобни симптоми	Чести
	Умора	Чести
	Оток на лицето	Нечести



Изследвания	Астения	Нечести
	Общо неразположение	Нечести
	Летаргия	Редки
	Повишени чернодробни ензими	Чести
	Повишена урея в кръвта,	Чести
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Чести
	Повишен креатинин в кръвта	Редки

Единични случаи на рабдомиолиза са съобщавани по време 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 до нечеста.

Педиатрична популация:

Безопасността на олмесартан е наблюдавана при 361 деца и юноши на възраст от 1 до 17 години при 2 клинични проучвания. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите реакции са подобни на тези на възрастните, честотата на следните нежелани реакции е по-висока при децата:

- Епистаксис е честа нежелана реакция при деца (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$), която не е била докладвана при възрастни.
- По време на 3-седмично двойно-сляпо клинично проучване, честотата на лечение на замайване и главоболие е почти двойно по-висока при деца от 6 до 17 години в групата с най-високата доза олмесартан.

Общият профил на безопасност за олмесартан при педиатрични пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастни.

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

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има недостатъчно данни за предозиране при хора. Най-вероятният симптом 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 очиства с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: ангиотензин II антагонисти АТС код: C09C A08



Механизъм на действие/ Фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT_1) антагонист. Предполага се, че блокира всички действия на ангиотензин II, медиранни чрез AT_1 рецепторите, независимо от източника и начина на синтезиране на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT_1)-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_1) рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

При хипертония олмесартан медоксомил води до дозо-зависимо, 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 лечението, въпреки че значително намаление се наблюдава още след първите 2 седмици от лечението. Едновременно приложение с хидрохлоротиазид се понася добре и води до допълнително понижаване на артериалното налягане.

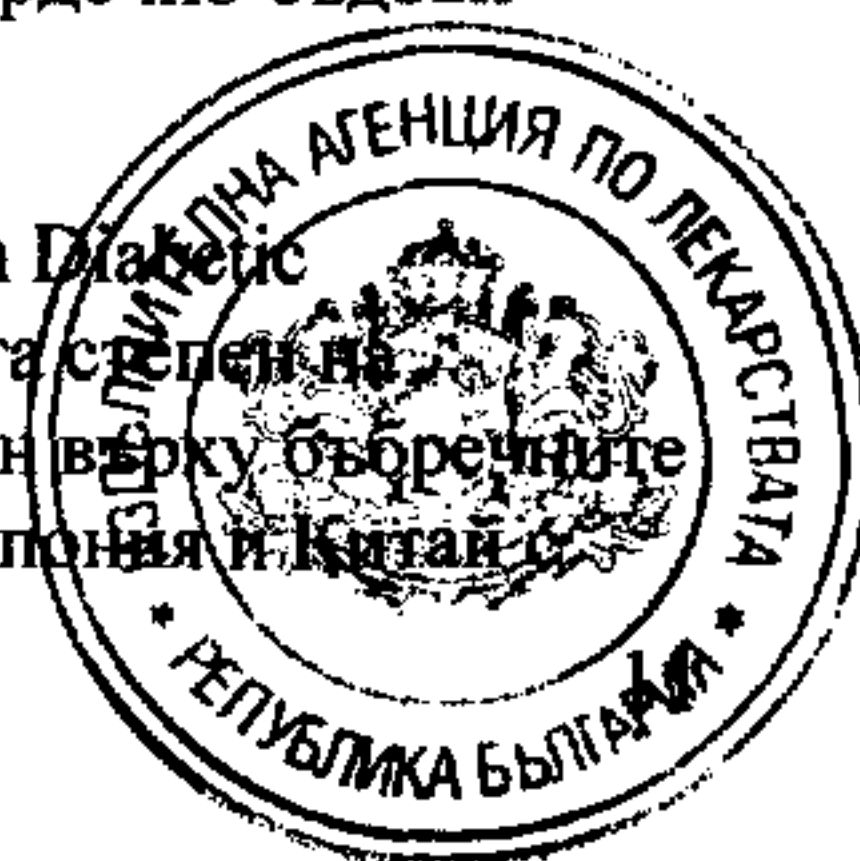
Все още не е известен ефектът на олмесартан върху смъртността и заболяемостта.

Рандомизирано клинично проучване (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP, Рандомизиране на олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия) при 4 447 пациенти с диабет тип II, нормо-албуминурия и поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор изследва дали лечението с олмесартан би могло да забави появата на микроалбуминурия. По време на средния период на проследяване от 3,2 години, пациентите получават олмесартан или плацебо в допълнение към други антихипертензивни лекарства, с изключение на ACE-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери.

За първичната крайна цел проучването показва значително намаляване на времето за поява 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, сърдечно-съдови инциденти възникват при 96 пациента (4,3% при олмесартан и при 94 пациента (4,2%) при плацебо. Честотата на сърдечно-съдова смъртност е по-висока при лечението с олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациента (0,7%) спрямо 3 (0,1%) пациента), 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 сърдечно-съдовата (11 пациента (0,5%) спрямо 12 пациента (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е числено увеличена (26 пациента (1,2%) спрямо 15 пациента (0,7%)), което е следствие основно от по-високия брой фатални сърдечно-съдови инциденти.

Проучването The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT, Олмесартан намалява честотата на терминалната стадия на бъбречна болест при диабетна нефропатия) изследва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови крайни резултати при 577 рандомизирани пациенти от Япония и Китай.



диабет тип II 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 сърдечно-съдова крайна цел се наблюдава при 40 пациента, лекувани с олмесартан, (14,2%) и при 53 пациента, лекувани с плацебо (18,7%). Тази комбинирана сърдечно-съдова крайна цел включва сърдечно-съдова 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 сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 сърдечно-съдовите 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.

Педиатрична популация

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил при педиатрична популация е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 302 пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години. Изследваната популация се състои на кохорта с чернокожи пациенти – 112, кохорта с пациенти с комбиниран расов произход – 190 пациенти, от които 38 са чернокожи. Етиологията на хипертонията е предимно есенциална хипертония (87% от кохортас чернокожи пациенти и 67% от смесената кохортата). Пациентите с тегло от 20 до <35 kg са били рандомизирани за 2,5 mg (ниска доза) или 20 mg (висока доза) на олмесартан медоксомил един път дневно, а пациентите с тегло ≥ 35 kg са били рандомизирани за 5 mg (ниска доза) или 40 mg (висока доза) на олмесартан медоксомил веднъж дневно. Олмесартан медоксомил значително понижава стойностите и на систолното, и на диастолното кръвно налягане в зависимост от дозата, адаптирана спрямо теглото. Олмесартан медоксомил при ниски, и при високи дози значително намалява систоличното кръвно налягане с 6,6 и 11,9 mmHg



живачен стълб спрямо базовата линия, съответно. Този ефект се наблюдава и през 2-седмичната рандомизирана фаза на отнемане, при което и систоличното, и диастоличното кръвно налягане показват статистически значим рибанд в групата на плацебо, в сравнение с групата на олмесартан медоксомил. Лечението е ефективно и при двете групи - педиатрични пациенти с първична и вторична хипертония. Както се наблюдава и сред възрастното население, намаляването на кръвното налягане е по-малко значимо при чернокожи пациенти.

В същото проучване, 59 пациенти на възраст от 1 до 5 години с тегло ≥ 5 kg получават 0,3 mg/kg на олмесартан медоксомил един път дневно в продължение на три седмици в открита фаза и след това са били рандомизирани на прием на олмесартан медоксомил или плацебо в двойно-сляпа фаза. В края на втората седмица на спиране на лечението, средната стойност на систолното/диастоличното артериално налягане е 3/3 mm живачен стълб групата, рандомизирана на олмесартан медоксомил; тази разлика в кръвното налягане не е статистически значима (95% С.І. -2 до 7/-1 до 7).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

Олмесартан медоксомил е пролекарство. При резорбиране от гастроинтестиналния тракт бързо се превръща във фармакологично активния метаболит олмесартан от естеразите в чревната лигавица и в порталното кръвообращение.

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 пикова 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.

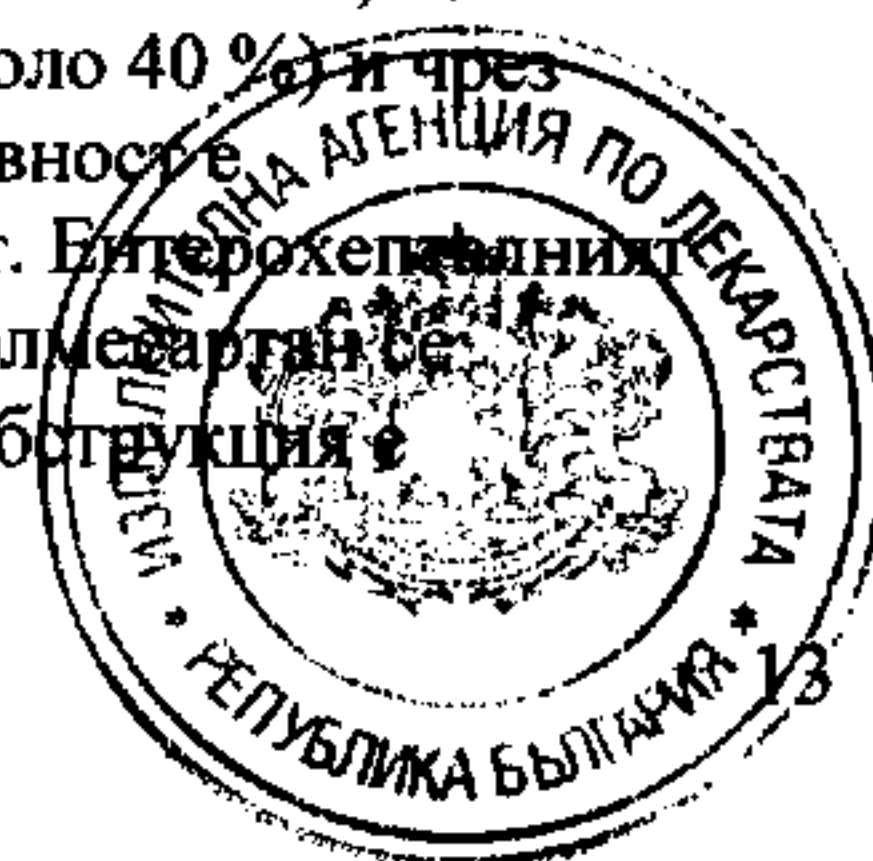
Храната оказва минимален ефект върху бионаличността на олмесартан и затова олмесартан медоксомил може да се прилага с или без храна.

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

Олмесартан се свързва във висока степен с плазмените белтъци (99,7 %). Въпреки това, възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на олмесартан с други лекарства, свързващи се във висока степен с плазмените белтъци, чрез изместване от местата за свързване, е ниска. Това 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).

Метаболизъм и екскреция

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 белязан с ^{14}C -олмесартан медоксомил, 10-16 % от радиоактивността се открива в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа от приложението), 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. Биларната екскреция на олмесартан е минимална. Тъй като голямо количество олмесартан се екскретира чрез жлъчката, приложението му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказано (вж. точка 4.3).



Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално дозране. Равновесните стационарни плазмени концентрации се достигат след първите няколко дози и след 14 дни многократно дозиране не се наблюдава допълнителна акумулация. Бъбречният клирънс е около 0,5 - 0,7 l/h и е независим от дозата.

Фармакокинетика при специфични групи

Пациенти в старческа възраст:

При хипертонични пациенти, 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 намаление на бъбречната функция при тези пациенти.

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречна недостатъчност, AUC в равновесно състояние се увеличава с 62 %, 82 % и 179 % съответно при пациенти с леко, умерено и тежко нарушена бъбречна функция, в сравнение със здрави контроли (вж. 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 6 %, съответно 65 %, в сравнение със съответните здрави контроли. Два часа след приложение, несвързаният олмесартан при здрави контроли, при пациенти с леко нарушена и при пациенти с умерено нарушена чернодробна функция са съответно 0,26 %, 0,34 % и 0,41 %. При пациенти с умерено чернодробно увреждане, средната AUC на олмесартан е също 65% по-висока, в сравнение със съответните здрави контроли. Средните стойности на C_{max} са сходни при пациенти с чернодробно увреждане или при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е проучван при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.2, 4.4).

Педиатрична популация:

Фармакокинетиката на олмесартан е била изследвана при педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 1 до 16 години. Клирънсът на олмесартан при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни пациенти, съотнесен към телесното тегло.

Няма налична фармакокинетична информация при пациенти с бъбречно увреждане.

Лекарствени взаимодействия

Колесевелам, лекарство, което свързва жлъчните киселини:

Едновременното приложение на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави хора е довело до 28% намаление на C_{max} и 39% намаление на AUC на олмесартан. По-слаби ефекти - 4% и 15% намаление на C_{max} и AUC съответно, са наблюдавани, ако олмесартан медоксомил се прилага 4 часа преди колесевелам хидрохлорид.

Елиминационният полуживот на олмесартан е бил намален с 50 - 52%, независимо от това дали се прилага едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (виж точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания за хронична токсичност при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил демонстрира еднакъв ефект с другите AT_1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори; повишени урея и креатинин в кръвта (функционални промени в бъбреците поради блокирането на AT_1 -рецепторите); намаление на сърдечната маса; понижение на еритроцитния брой, хемоглобина и хематокрита; хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни промени на бъбречния епител, удебеляване на базалните мембрани, дилатация на тубули). Тези нежелани реакции, 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 двете изпитвания се наблюдава увеличение на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юктагломеруларния апарат на бъбрека. Тези ефекти, които са типични за АСЕ-инхибиторите и АТ₁-рецепторните антагонисти, не показват клинична значимост.

Подобно на други АТ₁-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 АТ II антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил, преживяемостта на поколението намалява, а след експозиция на бременни животни в късните стадии на бременността и по време на лактация се наблюдава пелвична 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

Ядро:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Частично заместена хидроксипропил целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Титанов диоксид

Талк

Макрогол 3000

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC фолио, Al фолио): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки в кутия.



Таблетен контейнер (HDPE), пластмасова капачка на винт(PP) с десикант: 100 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба..

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100457

20100458

20100459

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

Дата на първо разрешаване: 13.07.2010

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

