

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Олместа 10 mg филмирани таблетки
Olместа 10 mg film-coated tablets

Олместа 20 mg филмирани таблетки
Olместа 20 mg film-coated tablets

Олместа 40 mg филмирани таблетки
Olместа 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220156/57/58
Разрешение №	B6/MK/Mp-59085-7
Одобрение №	01-06-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Олместа 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil).

Олместа 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil).

Олместа 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil).

Помощни вещества с известно действие

Олместа 10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 76,2 mg лактоза монохидрат.

Олместа 20 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 152,5 mg лактоза монохидрат.

Олместа 40 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 304,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Олместа 10 mg филмирани таблетки: Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 6,5 mm с вдлъбнато релефно означение „OL 10“ от едната страна и гладка от другата.

Олместа 20 mg филмирани таблетки: Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 8,5 mm с вдлъбнато релефно означение „OL 20“ от едната страна и гладка от другата.

Олместа 40 mg филмирани таблетки: Бяла, елипсовидна, двойноизпъкнала таблетка с размери 15 x 7 mm с вдлъбнато релефно означение „OL 40“ от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.



Лечение на хипертония при деца и юноши от 6 до 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната начална доза олмесартан медоксомил е 10 mg веднъж дневно. При пациенти чието артериално налягане не се контролира адекватно с тази доза, дозата олмесартан медоксомил може да се повиши до 20 mg веднъж дневно, каквато е оптималната доза. Ако се налага допълнително понижаване на артериалното налягане, дневната доза на олмесартан медоксомил може да се повиши максимално до 40 mg дневно или да се добави хидрохлоротиазид.

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил практически настъпва 2 седмици след началото на терапията, а максимален ефект се наблюдава приблизително 8 седмици след началото на лечението. Това трябва да се има предвид при обсъждане на необходимостта от корекция на дозата при всеки отделен пациент.

Старческа възраст (на 65 или повече години)

Като цяло не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте по-долу препоръките за дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция). Ако се налага повишаване на дозата до 40 mg дневно, е необходим непосредствен контрол на артериалното налягане.

Бъбречно увреждане

Поради недостатъчния опит с по-високи дози при тази група пациенти, максималната доза при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс от 20-60 ml/min) е 20 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. Употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 20 ml/min) не се препоръчва, тъй като опитът при тази група пациенти е ограничен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

За пациенти с леко увредена чернодробна функция няма препоръки за адаптиране на дозата. При пациенти с умерено увредена чернодробна функция се препоръчва начална доза от 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно, а максималната дневна доза не трябва да превишава 20 mg веднъж дневно. При пациенти с увредена чернодробна функция, които вече се лекуват с диуретици и/или други антихипертензивни средства, се препоръчва внимателно проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция. Няма опит с употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, поради което употребата му при тази група пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не трябва да се прилага при пациенти с билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години:

при деца на възраст от 6 до 18 години препоръчителната начална доза на олмесартан медоксомил е 10 mg олмесартан медоксомил веднъж дневно. При деца, чието кръвно налягане не се контролира в достатъчна степен от тази доза, дозата на олмесартан медоксомил може да се повиши до 20 mg веднъж дневно. Ако при деца с тегло > 35 kg се налага допълнително понижаване на кръвното налягане, дозата на олмесартан медоксомил може да се повиши до максимум 40 mg. При деца с телесно тегло < 35 kg, дневната доза не трябва да надвишава 20 mg.

Друга педиатрична популация:

безопасността и ефикасността на Олмesta при деца на възраст от 1 до 5 години не са установени. Наличните към момента данни са представени в точки 4.8 и 5.1, но препоръка за дозировката не може да бъде направена.



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

Начин на приложение

Перорално приложение

С цел да се улесни правилния прием, се препоръчва Олмesta таблетки да се приема по едно и също време всеки ден, със или без храна, например по време на закуска. Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетките не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

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

Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Билиарна обструкция (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на олмесартан медоксомил 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

Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или хипонатриемия вследствие на форсирана диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане, може да се появи симптоматична хипотония предимно след първата доза. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на олмесартан медоксомил.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за появата на подобни ефекти не може да бъде изключена при ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Реновазална хипертония

Ако пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Увредена бъбречна функция и бъбречна трансплантация

Когато олмесартан медоксомил се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва провеждането на периодичен контрол на серумния калий и нивата на креатинина. Не се препоръчва употребата на олмесартан медоксомил при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.2 и 5.2). Няма опит от приложението на олмесартан медоксомил при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация или такива с бъбречна недостатъчност в терминален стадий (т.е. креатининов клирънс $< 12 \text{ ml/min}$).



Увредена чернодробна функция

Няма опит при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, поради което употребата на олмесартан медоксомил при тази група пациенти не се препоръчва (вж. точка 4.2 за препоръките относно дозировката при пациенти с леко или умерено увредена чернодробна функция).

Хиперкалиемия

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

Рискът, възможно фатален, се повишава при хора в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност и такива с диабет, при пациенти лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивото на калий и/или при пациенти с интеркурентни състояния.

Преди обсъждане на едновременната употреба на лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се оцени съотношението полза/риск и да се обмислят и други терапевтични алтернативи (вижте също по-долу раздел „Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)“).

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

- диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години);
- комбинацията с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове лекарствени продукти могат да провокират хиперкалиемия: съдържащи калий заместители на солта, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарства (включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм;
- интеркурентни състояния, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (напр. поради инфекциозно заболяване), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, масивна травма).

При пациентите в риск се препоръчва внимателно мониториране на нивата на серумния калий (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 се извършва 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

Както и при останалите ангиотензин II-рецепторни антагонисти, комбинацията на литий с олмесартан медоксомил не се препоръчва (вж. точка 4.5).



Стеноза на аортна или митрална клапа; обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както и за останалите вазодилататори, при пациенти със стеноза на аортна или митрална клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия се препоръчва особена предпазливост.

Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на олмесартан медоксомил при такива пациенти не се препоръчва.

Спру-подобна ентеропатия

В много редки случаи има съобщения за тежка, хронична диария със значителна загуба на тегло при пациенти, приемащи олмесартан няколко месеца до години след започване на лечението, най-вероятно причинена от локализирана забавена реакция на свръхчувствителност. Чревните биопсии от пациентите често показват вилозна атрофия. Ако пациент развие тези симптоми по време на лечение с олмесартан и при липса на други етиологии, лечението с олмесартан медоксомил следва да се прекрати и да не се възобновява. Ако диарията не се подобри през седмицата след прекратяването, трябва да се обмисли допълнителна консултация със специалист (напр. гастроентеролог).

Етнически различия

Както и при останалите антагонисти на ангиотензин II, антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил е до известна степен по-слаб при чернокожите пациенти в сравнение с тези от други раси, вероятно поради по-често срещания ниско-ренинов статус сред чернокожите пациенти с хипертония.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с антагонисти на ангиотензин II. Освен ако терапията с антагонисти на ангиотензин II не се счита за необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде преустановено незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Други

Както и при останалите антихипертензивни продукти прилагани на пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест, е възможно да се наблюдава рязко понижаване на артериалното налягане, което да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху олмесартан медоксомил

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Антихипертензивният ефект на олмесартан медоксомил може да бъде повишен чрез едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензиновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на неблагоприятни 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

Като се има предвид опитът от употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин) може да доведе до повишаване нивото на серумния калий (вж. точка 4.4). Затова едновременната им употреба не се препоръчва.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина в дози > 3 g дневно, както и COX-2 инхибитори) и ангиотензин II-рецепторните антагонисти може да имат синергично действие по отношение намаляване на гломерулната филтрация. Рискът при едновременната употреба на НСПВС и ангиотензин II-рецепторни антагонисти е появата на остра бъбречна недостатъчност. Преди започване на терапията се препоръчва мониториране на бъбречната функция и адекватна хидратация на пациента.

Освен това, комбинираната терапия може да намали антихипертензивния ефект на ангиотензин II-рецепторните антагонисти, което да доведе до частична загуба на ефикасност.

Колесевелам - секвестрант на жлъчната киселина

Едновременната употреба на секвестранта на жлъчната киселина колесевелам хидрохлорид намалява системната експозиция и максималната плазмена концентрация на олмесартан и намалява $t_{1/2}$. Приемът на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид намалява ефекта на лекарствено взаимодействие. Трябва да се обмисли прием на олмесартан медоксомил най-малко 4 часа преди дозата колесевелам хидрохлорид (вж. точка 5.2).

Други съединения

След лечение с антиацид (алуминиев магнезиев хидроксид) е била наблюдавана умерена редукция на бионаличността на олмесартан. Едновременното приложение на варфарин и дигоксин няма ефект върху фармакокинетиката на олмесартан.

Ефекти на олмесартан медоксомил върху други лекарствени продукти

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II-рецепторни антагонисти е било докладвано за обратимо повишаване на концентрациите и токсичността на литий в серума. Поради това комбинацията от олмесартан медоксомил и литий не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако употребата на тази комбинация е доказано необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумното ниво на литий.

Други съединения

Съединенията, които са проучвани по време на специфични клинични изпитвания при здрави доброволци включват варфарин, дигоксин, антиацид (магнезиев алуминиев хидроксид), хидрохлоротиазид и правастатин. Не са били наблюдавани клинично значими взаимодействия, а особено олмесартан медоксомил не е проявил значим ефект по отношение фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин, или фармакокинетиката на дигоксин.

По време на *in vitro* изпитвания, олмесартан не е проявил клинично значими инхибиторни ефекти върху човешките ензими от системата на цитохром P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не имал никакъв или е проявил минимален ефект върху активността на цитохром P450 при плъхове. По тази причина не са провеждани *in vivo* изпитвания за взаимодействия с известни инхибитори и индуктори на ензимите от цитохром P450, и не се очакват клинично значими взаимодействия между олмесартан и съединения, които се метаболизират от гореспоменатите ензими от системата на цитохром P450.



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на антагонисти на ангиотензин II не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на антагонисти на ангиотензин II е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър от бременността не са категорични; все пак малко повишаване на риска не може да бъде изключено. Тъй като липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с антагонисти на ангиотензин II, може да се приеме, че за този клас лекарствени продукти рисковете са сходни. Освен ако продължителната употреба на ангиотензин рецепторни блокери не се счита за необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на антагонисти на ангиотензин II през втори и трети триместър води до фетотоксични прояви при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция с антагонисти на ангиотензин II след втория триместър от бременността, се препоръчва провеждането на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали антагонисти на ангиотензин II трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Олмесартан се екскретира в млякото на кърмещи пъхове, но не е известно дали олмесартан преминава в човешката кърма. Тъй като липсва информация за употреба на олмесартан медоксомил по време на кърмене, Олместа не се препоръчва за приложение, като за предпочитане е използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени бебета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Олместа оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяност или умора може да се наблюдава при пациенти, приемащи антихипертензивна терапия, което може да наруши способността за реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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



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

Честотата на хипертриглицеридемия е също малко по-високо за олмесартан медоксомил в сравнение с плацебо (2,0% спрямо 1,1%), както и за повишена креатин фосфокиназа (1,3% спрямо 0,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са обобщени нежеланите реакции с олмесартан медоксомил от клинични проучвания, от постмаркетингови проучвания на безопасността и от спонтанни доклади.

Следната терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени 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 ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органен клас според MedDRA	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
	Хиперурикемията	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, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхит	Чести
	Фарингит	Чести
	Кашлица	Чести
	Ринит	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гастроентерит	Чести
	Диария	Чести
	Коремна болка	Чести
	Гадене	Чести
	Диспепсия	Чести
	Повръщане	Нечести
	Спру-подобна ентеропатия (вж. точка 4.4)	Много редки



Хепатобилиарни нарушения	Автоимунен хепатит*	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Екзантем	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
	Мускулен спазъм	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	Болка	Чести
	Болка в гърдите	Чести
	Периферен оток	Чести
	Грипоподобни симптоми	Чести
	Умора	Чести
	Оток на лицето	Нечести
	Астения	Нечести
	Физическо неразположение	Нечести
	Летаргия	Редки
Изследвания	Повишени чернодробни ензими	Чести
	Повишена кръвна урея	Чести
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Чести
	Повишен креатинин в кръвта	Редки

*През постмаркетинговия период се съобщава за случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години, които са обратими след спиране на приема на олмесартан.

Единични случаи на рабдомиолиза са били съобщавани като временно свързани с приема на ангиотензин II рецепторни блокери.



Допълнителна информация относно специални популации

Педиатрична популация

Безопасността на олмесартан медоксомил е наблюдавана при 361 деца и юноши на възраст 1-17 години по време на 2 клинични изпитвания. Докато естеството и тежестта на нежеланите лекарствени реакции са сходни с тези при възрастни, честота на следните е по-висока при деца:

- Епистаксисът е често нежелано събитие при деца (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$), което не е съобщавано при възрастни.
- По време на 3-седмично двойно-сляпо проучване, честотата на спешно лечение на замайване и главоболие почти се е удвоила при деца на възраст 6-17 години в групата с висока доза олмесартан медоксомил.

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

Старческа възраст (на 65 или повече години)

При хора в старческа възраст, честотата на хипотонията е леко повишена от рядка до 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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Информацията за предозиране при хора е ограничена. Най-честият вероятен ефект от предозирането е хипотония. При предозиране, пациентите трябва да бъдат под активно наблюдение и да бъдат поставени на поддържащо и симптоматично лечение.

Няма информация дали олмесартан се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II, АТС код: C09CA08

Механизъм на действие/фармакодинамични ефекти

Олмесартан медоксомил е мощен, активен при перорално приложение, селективен ангиотензин II-рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се той да блокира всички действия на ангиотензин II, които са медираны от AT₁ рецептора, без значение от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм на ангиотензин II (AT₁) рецепторните антагонисти води до повишаване на плазмените нива на ренин и концентрациите на ангиотензин I и II, и известно понижаване на плазмената концентрация на алдостерон.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе значителна роля в патофизиологията на хипертонията посредством рецепторите тип 1 (AT₁).

Клинична ефикасност и безопасност

При хипертония, олмесартан медоксомил води до дозозависима, дълго продължаваща редукция на артериалното налягане. Няма доказателства за хипотония след първа доза, тахифилаксис или време на дългосрочна терапия или rebound хипертония след спиране на терапията.



Прилагането на олмесартан медоксомил веднъж дневно осигурява ефективно и постепенно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24-часов интервал. Приложение веднъж дневно води до сходно по степен понижаване на артериалното налягане както приложение два пъти дневно при една и съща обща дневна доза.

При непрекъснато лечение, максималното понижаване на артериалното налягане се постига до 8-мата седмица след началото на терапията, въпреки че значителен понижаващ артериалното налягане ефект се наблюдава още на 2-та седмица от лечението. Ако се използва заедно с хидрохлоротиазид, понижението на артериалното налягане е адитивно и едновременно приложение се понася добре.

Ефектът на олмесартан по отношение на заболяемостта и смъртността все още не е известен.

Проучването „Рандомизиран олмесартан и превенция на диабетна микроалбуминурия“ (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, ROADMAP) с 4447 пациенти с диабет тип 2, нормоалбуминурия и най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, проучва доколко лечението с олмесартан би могло да забави началото на микроалбуминурия. При средно продължение на наблюдението от 3,2 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение на други антихипертензивни продукти, с изключение на АСЕ инхибитори или Ангиотензин Рецепторни Блокери (АРБ).

По отношение на основната крайна точка, проучването показва значително снижение на риска за момента на поява на микроалбуминурия в полза на олмесартан. След коригиране за разлики в КН, това снижение на риска престава да бъде значимо. 8,2% (178 от 2160) от пациентите в групата на олмесартан и 9,8% (210 от 2139) в групата на плацебо получават микроалбуминурия.

По отношение на вторичните крайни точки, сърдечносъдови събития се появяват при 96 пациенти (4,3%) на олмесартан и 94 пациенти (4,2%) на плацебо. Честотата на сърдечносъдовата смъртност е по-висока при олмесартан в сравнение с плацебо (15 пациенти (0,7%) с/у 3 пациенти (0,1%)), независимо от сходната честота на нефаталните инсулти (14 пациенти (0,6%) с/у 8 пациенти (0,4%)), случаите с нефатален инфаркт на миокарда (17 пациенти (0,8%) с/у 26 пациенти (1,2%)) и несвързана със сърдечно-съдовата система смъртност (11 пациенти (0,5%) с/у 12 пациенти (0,5%)). Общата смъртност при олмесартан е цифрово завишена (26 пациенти (1,2%) с/у 15 пациенти (0,7%)), което е резултат основно от по-големия брой фатални сърдечно-съдови събития.

Изпитването „Олмесартан за намаляване на честотата на бъбречни заболявания в крайна фаза при диабетна нефропатия“ (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy, ORIENT) проучва ефектите на олмесартан върху бъбречните и сърдечно-съдовите резултати при 577 рандомизирани японски и китайски пациенти с диабет тип 2 и проявена нефропатия. При среден период на проследяване от 3,1 години, пациентите получават или олмесартан, или плацебо в допълнение към антихипертензивни продукти, включително АСЕ инхибитори.

Основната съставна крайна точка (време до първото събитие с удвояване на серумния креатинин, бъбречно заболяване в крайна фаза, смърт поради каквато и да е причина) се наблюдава при 116 пациенти в групата на олмесартан (41,1%) и 129 пациенти в групата на плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24); $p=0,791$). Съставната вторична крайна точка се появява при 40 пациенти лекувани с олмесартан (14,2%) и 53 пациенти получавали плацебо (18,7%). Тази съставна сърдечно-съдова крайна точка включва сърдечно-съдова смърт при 10 (3,5%) пациенти на олмесартан спрямо 3 (1,1%) получавали плацебо, съответно обща смъртност 19 (6,7%) срещу 20 (7,0%), нефатален инсулт 8 (2,8%) срещу 11 (3,9%) и нефатален инфаркт на миокарда 3 (1,1%) срещу 7 (2,5%).

Педиатрична популация

Антихипертензивните ефекти на олмесартан медоксомил при педиатрични пациенти са оценявани при едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 302



хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 17 години. Проучваната популация се е състояла от кохорта, включваща 112 чернокожи пациенти и кохорта от 190 пациенти от различни раси, включително 38 чернокожи. Етиологията на хипертонията е предимно есенциална хипертония (87% от кохортата с чернокожи пациенти и 67% от смесената кохорта). Пациентите с тегло 20 kg до <35 kg са рандомизирани на 2,5 mg (ниска доза) или 20 mg (висока доза) олмесартан веднъж дневно, а пациентите с тегло ≥ 35 kg са рандомизирани на 5 mg (ниска доза) или 40 mg (висока доза) олмесартан веднъж дневно. Олмесартан значително намалява систолното, така и диастолното кръвно налягане по начин, зависим от дозата, която е адаптирана спрямо теглото. И при ниски и при високи дози, олмесартан значително намалява систолното кръвно налягане с 6,6 и 11,9 mmHg от изходната точка, съответно. Този ефект също е наблюдаван по време на 2-седмична рандомизирана фаза на отнемане, където и средното систолно и средното диастолно кръвно налягане са демонстрирали статистически значим *rebound* при плацебо групата в сравнение с групата на олмесартан. Лечението е ефективно и при педиатрични пациенти с първична и при педиатрични пациенти с вторична хипертония. Както е наблюдавано при възрастни популации, пониженията на кръвното налягане са по-малки при чернокожи пациенти.

В същото проучване, 59 пациенти на възраст от 1 до 5 години, с тегло ≥ 5 kg са получавали 0,3 mg/kg олмесартан веднъж дневно за 3 седмици в отворена фаза и след това са рандомизирани да получават олмесартан или плацебо в двойно слъпа фаза. В края на втората седмица на отнемането, средното систолно/диастолно кръвно налягане при ниски прагове е било 3/3 mmHg по-ниско в групата на рандомизирани на олмесартан; тази разлика в кръвното налягане не е статистически значима (95% C.I. -2 до 7/-1 до 7).

Друга информация

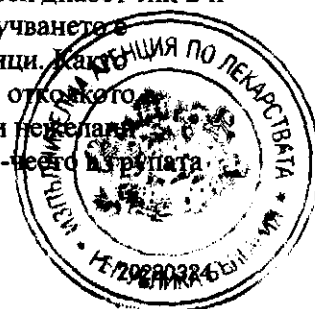
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, ONTARGET) и Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, VA NEPHRON-D) 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.

Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, ALTITUDE) 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 и при ALTITUDE, 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 лекарствен прекурсор. Той бързо се преобразува от естеразите в чревната мукоза и в кръвта на порталната вена по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт във фармакологично активния метаболит олмесартан.

В плазмата или екскретите не се откриват интактен олмесартан медоксомил или непроменена странична медоксомилова верига. Средната абсолютна бионаличност на олмесартан таблетки е 25,6%.

Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на олмесартан се достига до 2 часа след перорално приложение на олмесартан медоксомил, като плазмените концентрации на олмесартан се повишават почти линейно с повишаване на еднократната перорална доза до около 80 mg.

Храната има минимален ефект върху бионаличността на олмесартан, поради което олмесартан медоксомил може да се прилага със или без храна.

Не са наблюдавани клинично значими междуполови различия във фармакокинетиката на олмесартан.

Олмесартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (99,7%), но вероятността за клинично значими взаимодействия, дължащи се на изместване от мястото на свързване между олмесартан и други лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини е ниска (което е било потвърдено от липсата на клинично значимо взаимодействие между олмесартан медоксомил и варфарин). Свързването на олмесартан с кръвните клетки е незначително. Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е нисък (16-29 l).

Биотрансформация и елиминиране

Тоталният плазмен клирънс обикновено е 1,3 l/h (CV, 19%) и е сравнително нисък в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). След перорално приложение на еднократна доза маркиран с ^{14}C олмесартан медоксомил, 10 – 16% от приложената радиоактивност е била екскретирана в урината (по-голямата част в рамките на 24 часа след приложението), а останалата част е била открита в изпражненията. Като се има предвид системната наличност от 25,6%, може да се изчисли че абсорбираният олмесартан се очиства чрез бъбречна екскреция (около 40%) и хепатобилиарна екскреция (около 60%). Било е установено, че цялата възстановена радиоактивност се дължи на олмесартан. Не са били намерени други съществени метаболити. Ентерохепаталният кръговрат на олмесартан е минимален. Тъй като голяма част от олмесартан се екскретира през жлъчните пътища, употребата му при пациенти с билиарна обструкция е противопоказана (вж. точка 4.3).

Терминалният елиминационен полуживот на олмесартан варира между 10 и 15 часа след многократно перорално приложение. Стационарно състояние е било достигнато след първите няколко дози и след 14 дни не са били намерени доказателства за допълнително кумулиране. Бъбречният клирънс е бил приблизително 0,5-0,7 l/h, като е бил независим от дозата.

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на олмесартан е проучвана при педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 1 до 16 години. Клирънсът на олмесартан при педиатрични пациенти е сходен с този при възрастни пациенти, когато е адаптиран към телесното тегло.



Няма налична фармакокинетична информация при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

Старческа възраст (на 65 или повече години)

При пациенти с хипертония, AUC в стационарно състояние е била повишена с около 35% при хора в старческа възраст (65–75 години) и с около 44% при хора в старческа възраст (≥ 75 години) в сравнение с групите в по-млада възраст. Това може да е до известна степен свързано със средното понижаване на бъбречната функция при тази група пациенти.

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция, AUC в стационарно състояние се е повишила с 62%, 82% и 179% съответно при леко, умерено тежко и тежко увредена бъбречна функция в сравнение със здрави контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

След перорално приложение на еднократна доза, стойностите на AUC на олмесартан са били 6% и 65% по-високи при пациенти с леко и умерено тежко увредена чернодробна функция, в сравнение със съответните здрави контроли. Несвързаната фракция на олмесартан на 2-ия час след приложението при здрави доброволци, при пациенти с леко увредена чернодробна функция и при пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция е била съответно 0,26%, 0,34% и 0,41%. След многократно приложение на пациенти с умерено тежко увредена чернодробна функция, средната AUC на олмесартан е била отново около 65% по-висока отколкото при съответните здрави контроли. Средната C_{max} на олмесартан е била сходна при пациенти с увредена чернодробна функция и при здрави индивиди. Олмесартан медоксомил не е бил проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия

Секвестрант на жлъчната киселина колесевелам

Едновременната употреба на 40 mg олмесартан медоксомил и 3 750 mg колесевелам хидрохлорид при здрави доброволци води 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 когато олмесартан медоксомил е приеман най-малко 4 часа преди колесевелам хидрохлорид. Полуживотът на елиминиране на олмесартан е намален 50 – 52% независимо от това дали е той е приеман едновременно или 4 часа преди колесевелам хидрохлорид (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията за хронична токсичност проведени при плъхове и кучета, олмесартан медоксомил е показал ефекти, които са сходни с другите AT_1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори: повишение на кръвната урея (Blood Urea Nitrogen, BUN) и креатинина (чрез функционални промени в бъбреците, дължащи се на блокирани AT_1 рецептори); намаляване теглото на сърцето; понижаване на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистологични данни за бъбречно увреждане (регенеративни лезии в бъбречния епител, уплътняване на базалната мембрана, дилатация на тубулите). Тези нежелани реакции, дължащи се на фармакологичното действие на олмесартан медоксомил са се появили в предклиничните проучвания и на други AT_1 рецепторни антагонисти и ACE-инхибитори, и може да бъдат намалени чрез едновременното перорално приложение на натриев хлорид.

И при двата вида е било наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки на бъбреците. Тези промени, които са типични за класа ACE-инхибитори и други AT_1 рецепторни антагонисти, изглеждат с клинично значение.

Подобно на останалите AT_1 рецепторни антагонисти, е установено че олмесартан медоксомил повишава честотата на хромозомните аберации в клетъчни култури *in vitro*. В някои експерименти



изпитвания с олмесартан медоксомил в много високи перорални дози от до 2 000 mg/kg не са били наблюдавани подобни ефекти. Обобщените данни от проучванията за генотоксичност са показали, че е малко вероятно олмесартан да притежава генотоксични ефекти в условията на клинична употреба.

Олмесартан медоксомил не е бил канцерогенен, нито в проучване с плъхове, продължило 2 години, нито при мишки, когато е бил проучван в две шестмесечни проучвания за канцерогенност, като са използвани трансгенни модели.

В проучвания за репродуктивна токсичност проведени с плъхове, олмесартан медоксомил не е повлиял фертилитета и не са били намерени доказателства за тератогенен ефект. Както и при другите ангиотензин II антагонисти, след експозиция на олмесартан медоксомил преживяемостта на поколенията е била намалена, а след прилагането му на майката в късна бременност или по време на кърмене е наблюдавана дилатация на бъбречните легенчета. Подобно на останалите антихипертензивни продукти, олмесартан медоксомил е бил по-токсичен при бременни зайци, отколкото при бременни плъхове, въпреки че не са намерени данни за фетотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат

Макрогол

Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий-Алуминиеви блистерни опаковки.

Видове опаковки:

Олместа 10 mg филмирани таблетки:

14, 28, 56 и 98 филмирани таблетки, и 28 филмирани таблетки в календарна опаковка.



Олмesta 20 mg филмирани таблетки:
28, 30, 56 и 98 филмирани таблетки, и 28 филмирани таблетки в календарна опаковка.

Олмesta 40 mg филмирани таблетки:
28, 30, 56 и 98 филмирани таблетки, и 28 филмирани таблетки в календарна опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Олмesta 10 mg филмирани таблетки: Рег. №
Олмesta 20 mg филмирани таблетки: Рег. №
Олмesta 40 mg филмирани таблетки: Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

