

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Menartan® 10 mg филм-обложена таблета
Menartan® 20 mg филм-обложена таблета
Menartan® 40 mg филм-обложена таблета

INN: Olmesartan medoksomil

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја Menartan® филм-обложена таблета 10 mg содржи 10 mg олмесартан медоксомил.
Секоја Menartan® филм-обложена таблета 20 mg содржи 20 mg олмесартан медоксомил.
Секоја Menartan® филм-обложена таблета 40 mg содржи 40 mg олмесартан медоксомил.

Ексципиенси со познато дејство:

Menartan® филм-обложена таблета 10 mg: секоја филм-обложена таблета содржи 61,6 mg лактоза монохидрат.
Menartan® филм-обложена таблета 20 mg: секоја филм-обложена таблета содржи 123,2 mg лактоза монохидрат.
Menartan® филм-обложена таблета 40 mg: секоја филм-обложена таблета содржи 246,4 mg лактоза монохидрат.

За листата на сите ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Menartan® 10 mg и 20 mg таблети: бели, кружни, филм-обложени таблети со ознака C13 и C14 од едната страна, соодветно.
Menartan® 40 mg таблети: бели, овални, филм-обложени таблети со ознака C15 од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на есенцијална хипертензија кај возрасни лица.
Третман на хипертензија кај деца и адолесценти на возраст од 6 до помалку од 18 години.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Возрасни

Препорачана почетна доза олмесартан медоксомил изнесува 10 mg еднаш дневно. Кај пациенти кај кои со оваа доза не е можно да се постигне соодветна контрола на



високиот крвен притисок, дозата на олмесартан медоксомил може да се зголеми на 20 mg еднаш дневно, како оптимална доза. Доколку е неопходна додатна редукција на крвниот притисок, дозата на олмесартан медоксомил може да се зголеми до максимални 40 mg дневно или може да се додаде терапија со хидрохлортиазид.

Значителен антихипертензивен ефект од терапијата со олмесартан медоксомил се постигнува во текот на две недели од почетокот на терапија, а максимален околу осмата недела од почетокот на терапијата. Тоа треба да се има во предвид кога се разгледува можноста за промена на режимот на дозирање за секој пациент.

Постари пациенти (65 години и постари)

Генерално не е потребно подесување на дозата кај постари пациенти (погледни подолу за препорачани дози за пациенти со оштетување на бубрези). Ако е потребно зголемување на дозата до максимални 40 mg олмесартан медоксомил, потребно е внимателно следење на крвниот притисок.

Оштетување на бубрези

Поради ограничено искуство со поголеми дози кај овие групи на пациенти, максимална дневна доза кај пациенти со блага до умерено оштетена функција на бубрезите (клиренс на креатинин од 20-60 mL/min) треба да изнесува 20 mg олмесартан медоксомил еднаш дневно. Не се препорачува примена на олмесартан медоксомил кај пациенти со тешки оштетувања на бубрезите (клиренс на креатинин < 20 mL/min) поради ограничените искуства кај овие групи на пациенти (види дел 4.4, 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо нарушување на функцијата на црниот дроб. Кај пациентите со умерено нарушување на функцијата на црниот дроб, се препорачува почетна доза од 10 mg олмесартан медоксомил еднаш дневно и максимална дневна доза не смее да надминува 20 mg олмесартан медоксомил еднаш дневно. Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб кои веќе употребуваат диуретици или други антихипертензиви, потребно е внимателно следење на крвниот притисок и функцијата на бубрезите. Не постои искуство со употребата на олмесартан медоксомилот кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб и од таа причина, употребата кај оваа група пациенти не се препорачува. (види дел 4.4 и 5.2). Олмесартан медоксомил не треба да се употребува кај пациенти со опструкција на жолчните патишта (види дел 4.3).

Педијатриска популација

Деца и адолесценти од 6 до помалку од 18 години:

Препорачаната почетна доза на олмесартан медоксомил кај деца од 6 до помалку од 18 години е 10 mg олмесартан медоксомил еднаш дневно. Кај деца чиј крвен притисок не е соодветно контролиран во оваа доза, дозата на олмесартан медоксомил може да се зголеми на 20 mg еднаш на ден. Доколку е потребно дополнително намалување на крвниот притисок, кај деца кои тежат ≥ 35 kg, дозата на олмесартан медоксомил може да се зголеми до максимум 40 mg. Кај деца кои тежат <35 kg, дневната доза не треба да надминува 20 mg.

Друга педијатриска популација:

Безбедноста и ефикасноста на употребата на олмесартан медоксомил кај деца од 1 година до 5 години сеуште не се утврдени. Тековно расположивите податоци, опишани се во деловите 4.8 и 5.1, но не може да се даде препорака за дозирање.



Олмесартан медоксомил не треба да се употребува кај деца на возраст под 1 година, поради грижа за безбедноста, како и поради недостиг на податоци за употребата на лекот кај оваа старосна група.

Начин на употреба

Со цел да се помогне усогласувањето, се препорачува таблетите Menartan® да се земаат приближно исто време секој ден, со или без храна, на пример за време на појадокот. Таблетата треба да се проголта со доволна количина на течност (на пример, една чаша вода).

Таблетата не треба да се цвака.

4.3.Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некоја од ексципиентите, наведени во дел 6.1.
- Бременост во второто или третото тромесечие (види дел 4.4 и 4.6).
- Опструкција на жолчните патишта (види дел 5.2).
- Истовремената употреба на лекот Menartan® со производи кои содржат аликсирен е контраиндицирана кај пациентите со дијабетес мелитус или со нарушена ренална функција ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (види дел 4.5 и 5.1).

4.4.Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Интраваскуларен губиток на волуменот:

Симптоматска хипотензија, особено после прва доза, може да се јави кај пациенти кои имаат губиток на волумен и/или на натриум поради терапија со јаки диуретици, рестриктивни диети на сол, дијареи или повраќање. Вакви состојби мора да бидат корегирани пред примената на олмесартан медоксомил.

Други состојби со стимулација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот:

Кај пациенти кај кои васкуларниот тонус и реналната функција предоминантно зависат од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пр. пациенти со тешка конгестивна срцева инсуфицијенција или пациенти со постојани ренални заболувања, вклучувајќи и стеноза на ренална артерија), терапијата со други лекови кои влијаат на споменатиот систем е проследена со акутна хипотензија, азотемија, олигурија или во ретки случаи со акутна ренална инсуфицијенција. Можноста од појава на слични ефекти не може да се исклучи при примена на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II.

Реноваскуларна хипертензија:

Постои зголемен ризик од тешка хипотензија и ренална инсуфицијенција кај пациенти со билатерална стеноза на ренална артерија или стеноза на артерија кај едниот функционален бубрег доколку се третираат со лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот.

Оштетување на бубрези и трансплантација на бубрези:

Се препорачува периодична контрола на нивото на серумскиот калциум и креатининот кога олмесартан медоксомил се применува кај пациенти со нарушена функција на бубрезите. Не се препорачува примена на олмесартан медоксомил кај пациенти со тешки оштетувања на бубрезите (клиренс на креатининот $< 20 \text{ mL/min}$) (види дел 4.2, 5.2). Не постојат искуства во врска со примена на олмесартан медоксомил кај пациенти со



неодамнешна трансплантација на бубрег или кај пациенти во терминален стадиум на оштетување на бубрезите (на пр. клиренс на креатининот $< 12 \text{ mL/min}$).

Оштетување на црниот дроб:

Поради недостатокот на искуство кај пациентите со тешко оштетување на црниот дроб, употребата на олмесартан медоксомилот не се препорачува (види дел 4.2 за дозирање кај пациенти со благо или умерено нарушување на функцијата на црниот дроб).

Хиперкалиемија:

Употребата на лекови кои делуваат на ренин-ангиотезин-алдостерон системот, може да доведе до хиперкалиемија.

Ризикот кој може да биде фатален, се зголемува кај повозрасните пациенти, кај пациентите со пореметувања на бубрезите и кај пациентите со дијабетес, кај пациентите кои паралелно употребуваат и други лекови кои може да го зголемат нивото на калиумот во серумот и / или кај пациенти кај кои лекот има несакани дејства.

Пред да ја земете во предвид паралелната употреба на лекови кои делуваат на ренин-ангиотезин-алдостерон системот, морате претходно да го оцените односот на ризикот и бенефитот и да ги разгледате другите алтернативи. (видете го делот “Двојна блокада на ренин-ангиотезин-алдостерон системот (RAAS)“)

Главните ризични фактори за појава на хиперкалиемија кои треба да се земат во предвид се :

- дијабетесот, нарушената функција на бубрезите, животното доба (> 70 годишна возраст)
- комбинацијата на еден или повеќе лекови кои влијаат на ренин-ангиотезин-алдостерон системот и/или употребата на суплементи со калиум. Некои лекови или терапевски класи на лекови можат да предизвикаат хиперкалиемија: замените за сол кои содржат калиум, диуретици кои го штедат калиумот, АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотезин II рецепторите, нестероидните антиинфламаторни лекови (вклучувајќи ги селективните COX-2 инхибитори), хепаринот, имunosупресивите, како што се циклоспоринот или такролимусот, триметопримот.
- несаканите дејства, особено дехидратацијата, акутната срцева декомпензација, метаболитичката ацидоза, влошувањето на функцијата на бубрезите, ненадејното влошување на состојбата на бубрезите (на пр. инфективна болест), распаѓање на клетките (на пр. акутна исхемија на екстремитетите, рабдомиолиза, продолжена траума).

Се препорачува строга контрола на нивото на калиумот во серумот кај ризичните пациенти (види дел 4.5).

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS):

Постојат докази дека истовремена употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен, го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција). Затоа, двојната блокада на RAAS преку комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (види дел 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се одвива само под надзор на специјалист и со често и внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АСЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија



Литиум:

Како и кај другите антагонисти на рецепторите на ангиотензин II, не се препорачува комбинирана примена со литиум и олмесартан медоксомил (види дел 4.5).

Стеноза на аортна или на митрална валвула; опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Како и кај другите вазодилататори, неопходно е особено внимание кај пациенти кои патат од стеноза на аортна или митрална валвула или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Примарен алдостеронизам

Пациенти со примарен алдостеронизам генерално не реагираат на антихипертензивни лекови кои делуваат по пат на инхибиција на ренин –ангиотензин системот. Употребата со олмесартан медоксомил не се препорачува кај овие пациенти.

Ентеропатија која наликува на спру:

Во многу ретки случаи, забележана е тешка, хронична дијареа со значително губење на тежината кај пациенти кои земале олмесартан неколку месеци до години по вклучувањето на лекот, најверојатно предизвикана од локализирана одложена хиперсензитивна реакција. Цревните биопсии кај пациентите често демонстрирале атрофија на цревните ресички. Ако пациентот ги развие овие симптоми за време на третманот со олмесартан, и во отсуство на други очигледни етиологии, третманот со олмесартан треба веднаш да се прекине и не треба да се започнува повторно. Ако дијарејата не се подобри во текот на неделата по прекинувањето, треба да се разгледаат понатамошни специјалистички совети (на пример, гастро-ентеролог).

Етнички разлики:

Како и кај други антагонисти на ангиотензин II, ефектот на олмесартан медоксомил во намалување на крвниот притисок е нешто помал кај пациентите од црната раса отколку кај останатите раси, веројатно поради поголема преваленца на нискиот ренински статус кај хипертензивната популација од црната раса.

Бременост:

Во текот на бременоста не треба да се започнува терапија со антагонисти на ангиотезин II рецепторите. Освен во случаи кога продолжувањето на терапијата со антагонисти на ангиотезин II рецепторите се смета за неопходно. Пациентките кои планираат бременост, треба да преминат на алтернативна, антихипертензивна терапија која има утврден безбедносен профил за употреба во текот на бременоста.

Кога бременоста е потврдена, терапијата со антагонисти на ангиотезин II рецепторите треба веднаш да биде прекината и доколку е тоа можно, да се отпочне со алтернативна терапија (види дел 4.3 и 4.6).

Друго:

Како и кај било кој друг антихипертензивен лек, претерано намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемиска болест на срце или исхемиски цереброваскуларни заболувања може да резултира со инфаркт на миокардот или со мозочен удар.

Овој препарат содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми со интолеранција на галактоза, дефициенција на лап-лактаза или со глукоза-галактоза малапсорција не треба да го земаат овој лек.



4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Влијанието на другите лекови врз олмесартан медоксомил:

Други антихипертензивни лекови:

Ефектот на олмесартан медоксомил во намалување на крвниот притисок може да биде зголемен со истовремена примена на други антихипертензивни лекови.

АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен:

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучително и акутна бубрежна инсуфициенција) во споредба со употребата на еден RAAS-активен агенс (види дел 4.3, 4.4 и 5.1).

Суплементи на калиум и диуретици кои го штедат калиумот:

На основа на искуство за примена на други лекови кои можат да влијаат на ренин-ангиотензин системот, истовремена примена на диуретици кои штедат калиум, суплементи на калиум, супституенти на сол кои содржат калиум или други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиумот во серумот (на пр. хепарин) може да доведе до зголемување на серумскиот калиум (види дел 4.4). Поради тоа истовремената примена на овие лекови не се препорачува.

Нестероидни антиинфламаторни лекови: (NSAIL):

NSAIL (вклучувајќи ацетилсалицилна киселина во доза од > 3 g/ден и COX-2 инхибитори) и антагонисти на рецепторите на ангиотензин II можат да делуваат синергистички намалувајќи ја гломеруларната филтрација. Ризикот од истовремена примена на NSAIL и антагонисти на ангиотензин II, е појава на акутна ренална инсуфициенција. Се препорачува контрола на реналната функција на почетокот на терапијата како и редовна хидратација на пациентите.

Освен тоа, истовремената терапија може да го редуцира антихипертензивниот ефект на антагонистите на рецепторите на ангиотензин II, доведувајќи до парцијален губиток на нивната ефикасност.

Холесевелам - агенс за апсорбирање на жолчната киселина:

Истовремената администрација на агенсот за секвенирање на жолчните киселини, холесевелам хидрохлорид, ја намалува системската изложеност и максималната плазмена концентрација на олмесартан и го намалува $t_{1/2}$. Употребата на олмесартан медоксимил најмалку 4 часа пред холесевелам хидрохлоридот го намалува ефектот на интеракција на лековите. Треба да се земе во предвид опцијата за администрацијата на олмесартан медоксимил најмалку 4 часа пред да се земе дозата на холесевелам хидрохлорид (види дел 5.2).

Други препарати:

После терапијата со антацид (алуминиум магнезиум хидроксид) вочена е умерена редукција на биорасположливоста на олмесартанот. Истовремена употреба на варфарин и дигоксин нема влијание врз фармакокинетиката на олмесартан.

Влијанието на олмесартан медоксомил на други лекови:

Литиум:



Реверзибилен раст на концентрација на серумскиот литиум и токсичноста е пријавен со истовремена примена на литиум и АЦЕ инхибиторите и антагонистите на ангиотензин II. Поради тоа не се препорачува истовремена употреба на олмесартан медоксомил и литиум (види дел 4.4). Ако е неопходна комбинација на овие два лека потребно е внимателно следење на нивото на литиум во организмот.

Други препарати:

Соединенија кои се испитувани во посебни клинички студии кај здрави доброволци вклучувале и варфарин, дигоксин, антацид (магнезиум алуминиум хидроксид), хидрохлортиазид и правастатин. Не се забележани клинички релевантни интеракции, а особено немало значително влијание на олмесартан медоксомил врз фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфаринот или врз фармакокинетиката на дигоксинот.

Олмесартан не покажал клинички релевантен инхибиторен ефект *ин vitro* на цитохром P450 ензимите 1A1/2, 2A6, 2C 8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4, ниту имал или имал минимален индукционен ефект на активностите на цитохром P450 на глувци. Поради тоа не се спроведени *ин vivo* студии на интеракција со познатите индуктори и инхибитори на цитохром P450 ензимите, и не се очекуваат клинички релевантни интеракции помеѓу олмесартан и лековите кои се метаболираат преку споменатите цитохром P450 ензими.

Педијатриска популација:

Студии за интеракција се вршени само кај возрасни.

Не е познато дали интеракциите кај децата се слични на оние кај возрасните.

4.6.Плодност, бременост и доење

Бременост:

Употребата на антагонистите на ангиотензин II рецепторите не се препорачува во текот на првото тромесечие од бременоста (види дел 4.4). Употребата на антагонистите на ангиотензин II рецепторите е контраиндицирана во текот на второто и третото тромесечие од бременоста (види дел 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази за тератогениот ризик по употребата на АЦЕ инхибиторите во текот на првото тромесечие на бременоста не се целосно потврдени, така да мало зголемување на ризикот не може да се исклучи. *Се додека не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот од употребата на антагонистите на ангиотензин II рецепторите, постои сличен ризик и кај лековите од оваа група.* Освен во случај кога терапијата со антагонистите на ангиотензин II рецепторите се смета за неопходна, пациентките кои планираат бременост, треба да преминат на алтернативна антихипертензивна терапија која има утврден безбедносен профил за употреба во тек на бременост. Кога бременоста е потврдена, терапијата со антагонистите на ангиотензин II рецепторите треба да биде прекината веднаш и доколку е тоа можно, треба веднаш да се започне со алтернативна терапија.

Забележано е дека употребата на антагонистите на ангиотензин II рецепторите во текот на второто и третото тромесечие кај луѓето доведува до фетотоксичност (намалување на бубрежната функција, олигохидроамнион, рецесија на осификацијата на черепот и неонатална токсичност (оштетување на бубрезите, хипотензија, хиперкалиемија). (види дел 5.3 "Предклинички податоци за безбедноста на лекот"). Ако во текот на второто тромесечие од бременоста дојде до изложеност на антагонисти на ангиотензин II

рецепторите, се препорачува ултразвучен преглед на функцијата на бубрезите и черепот. Новороденчињата чии мајки употребувале антагонисти на ангиотензин II рецепторите мора да бидат внимателно следени поради можна хипотензија (види дел 4.3 и 4.4).

Доење:

Олмесартанот се излачува во млекото на стаорците, но не е познато дали се излачува во хуманото млеко. Со оглед на тоа што не се достапни информации за употребата на лекот Menartan® во периодот на доењето, лекот Menartan® не се препорачува. Се препорачуваат алтернативни терапии со подобро востановени безбедносни профили, особено кај мајки кои дојат новороденчиња или предвремено родени бебиња.

4.7. Влијание на психофизички способности при управување со моторно возило и ракување со машини

Menartan® има минорно или умерено влијание на способноста за возење или ракување со машини. Треба да се има на ум дека понекогаш може да се појави вртоглавица или замор кај пациенти на антихипертензивна терапија што може да ја наруши способноста за соодветно реагирање.

4.8. Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил:

Најчесто пријавени несакани реакции за време на третманот со Menartan® се главоболка (7,7%), симптоми слични на грип (4,0%) и вртоглавица (3,7%).

Во плацебо-контролирани студии за монотерапија, единственото несакано дејство на лекот кое беше недвосмислено поврзано со третманот беше вртоглавица (2.5% инциденца на олмесартан медоксомил и 0.9% на плацебо).

Инциденцата, исто така, беше нешто повисока за олмесартан медоксимил во споредба со плацебо за хипертриглицеридемија (2,0% наспроти 1,1%) и за зголемена креатин фосфокиназа (1,3% наспроти 0,7%).

Табеларен список на несакани реакции:

Во текот на клиничките студии, постмаркетиншкото искуство и преку спонтано пријавени случаи, забележани се следниве несакани дејства, неведени во табелата.

Следните терминологи се користат со цел да се класифицира појавата на несакани реакции: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$).

Систем на класификација на органи	Несакано дејство	Фреквенција
Пореметувања на крвотокот и на лимфниот систем	Тромбоцитопенија	Невообичаено
Пореметување на имунолошкиот систем	Анафилактичка реакција	Невообичаено
Пореметување на метаболизмот и исхраната	Хипертриглицеридемија	Често
	Хиперурикемија	Често

	Хиперкалемија	Ретко
Пореметувања на нервниот систем	Вртоглавица	Често
	Главоболка	Често
Нарушувања на увото и лавиринтот	Вертиго	Невообичаено
Срцеви нарушувања	Ангина пекторис	Невообичаено
Васкуларни нарушувања	Хипотензија	Ретко
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Бронхитис	Често
	Фарингитис	Често
	Кашлица	Често
	Ринитис	Често
Гастроинтестинални пореметувања	Гастроентеритис	Често
	Дијареа	Често
	Абдоменална болка	Често
	Мачнина	Често
	Диспепсија	Често
	Повраќање	Невообичаено
	Ентеропатија налик на спру (види дел 4.4)	Мкогу ретко
Хепатобилијарни нарушувања	Автоимун хепатитис*	Не е познато
Пореметувања на кожата и субкутаното ткиво	Егзантем	Невообичаено
	Алергиски дерматитис	Невообичаено
	Уртикарија	Невообичаено
	Осип	Невообичаено
	Пруритус	Невообичаено
	Ангиедем	Ретко
Пореметувања на мускулно-скелетното и врзивното ткиво	Артритис	Често
	Болки во грбот	Често
	Скелетни болки	Често
	Мијалгија	Невообичаено
	Грчеви на мускулите	Ретко
Уринарни и бубрежни пореметувања	Хематурија	Често

	Инфекција на уринарниот тракт	Често
	Акутна ренална слабост	Ретко
	Ренална инсуфициенција	Ретко
Општи пореметувања и промени на местото на употреба	Болка	Често
	Болка во градите	Често
	Периферен едем	Често
	Симптоми налик на грип	Често
	Замор	Често
	Фацијален едем	Невообичаено
	Астенија	Невообичаено
	Малаксаност	Невообичаено
	Летаргија	Ретко
Испитувања	Зголемени хепатални ензими	Често
	Зголемена уреа во крвта	Често
	Зголемена креатин фосфокиназа во крвта	Често
	Зголемен креатинин во крвта	Ретко

*Случаи на автоимун хепатитис со латентност од неколку месеци до години беа пријавени пост-маркетиншки, кои беа реверзибилни по повлекувањето на олмесартан.

Забележани се изолирани случаи на рабдомиолиза, временски поврзани со употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите.

Посебни предупредувања за специјална популација

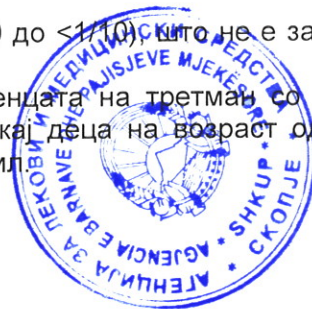
Педијатриска популација

Безбедноста на олмесартан медоксомил била следена кај 361 деца и адолесценти, на возраст од 1 до 17 години, во текот на 2 клинички испитувања.

Додека природата и сериозноста на несаканите дејства се слични на оние кај возрасните, честотата на следниве е поголема кај децата:

- Епистакса е често несакано дејство кај деца (т.е. 1/100 до $<1/10$), што не е забележано кај возрасните.

- Во текот на 3 неделна двојно слепа студија, инциденцата на третман со појава на вртоглавица и главоболка речиси двојно се зголемил кај деца на возраст од 6 до 17 години во групата на високи дози на олемезан медоксимил.



Севкупниот безбедносен профил за олмесартан медоксомил кај педијатриски пациенти не се разликува значително од безбедносниот профил кај возрасните.

Повозрасни (65 години и постари)

Кај постарите пациенти фреквенцијата на појава на хипотензија благо е зголемена од ретко на повремено.

Известување за сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикот на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9.Предозирање

Постојат ограничени информации кои се однесуваат на предозирање кај луѓето. Најверојатен ефект на предозирање е хипотензијата. Во случај на предозирање на пациентот, треба внимателно да се следи и да му се даде симптоматска и супоративна терапија.

Нема податоци кои се однесуваат на можноста за отстранување на олмесартан преку дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски податоци

Фармакотераписка група: Антагонисти на ангиотензин II, АТС код: C09CA08

Механизам на дејство/Фармакодинамски ефекти

Олмесартан медоксомил е силен, орално активен, селективен антагонист на рецепторот на ангиотензин II (тип AT₁). Се очекува да ги блокира сите дејства на ангиотензин II кои се посредувани со AT₁ рецепторот, без оглед на изворот или начинот на синтеза на ангиотензин II. Селективниот антагонизам на рецепторот на ангиотензин II (AT₁) резултира со пораст на нивото на ренин и концентрација на ангиотензин I и II во плазмата и одредено намалување на концентрација на алдостерон во плазмата.

Ангиотензин II е примарно вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и има значајна улога во патофизиологијата на хипертензијата преку рецепторите од типот 1 (AT₁).

Клиничка ефикасност и безбедност

При хипертензија, олмесартан медоксомил предизвикува дозно зависна, долготрајна редукција на артерискиот крвниот притисок. Нема докази за хипотензија после првата доза, тахифилакса во тек на долготрајна терапија или повторна хипертензија после прекинување на терапијата.



Дозирање со олмесартан медоксомил еднаш дневно обезбедува ефикасна редукција на крвниот притисок во тек од 24 часа. Дозирање еднаш дневно предизвикува слично намалување на крвниот притисок како и дозирање два пати на ден при ист износ на вкупна дневна доза.

Со континуирана терапија, максимална редукција на крвниот притисок се постигнува за 8 недели од почетокот на терапијата, иако суштински ефект на намалување на крвниот притисок може да се види по две недели од терапијата. Кога се користи заедно со хидрохлортиазид, имаме дополнителна редукција на крвниот притисок и истовремената примена добро се толерира.

Ефектот на олмесартан на mortalитет и morbидитет сеуште не е познат.

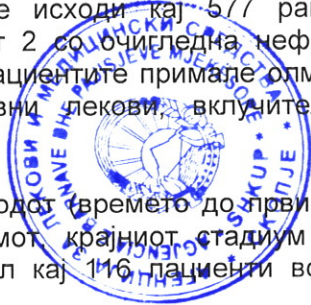
Со рандомизираната студија со олмесартан и превенцијата на дијабетес микроалбуминурија (ROADMAP) спроведена кај 4447 пациенти со дијабетес од типот 2, нормо-албуминурија и барем уште еден дополнителен кардиоваскуларен ризик фактор, се истражува дали третманот со олмесартан може да го одложи почетокот на микроалбуминурија. При средно времетраење на следењето од 3,2 години, пациентите примале олмесартан или плацебо како додаток на други антихипертензивни лекови, освен ACE инхибиторите или блокаторите на ангиотензин II рецепторите.

За примарниот следен параметар, студијата покажала значително намалување на ризикот во времето до појава на микроалбуминурија, во корист на олмесартан. По регулирањето на разликите во крвниот притисок, намалувањето на ризикот веќе не било статистички значајно. 8.2% (178 од 2160) од пациентите во групата на олмесартан и 9.8% (210 од 2139) во плацебо групата развиле микроалбуминурија.

Како секундарни параметри за следење на исходот, кардиоваскуларни настани забележани се кај 96 пациенти (4,3%) кои добивале олмесартан и кај 94 пациенти (4,2%) кои биле на плацебо. Инциденцата на кардиоваскуларен mortalитет била поголема во групата која добивала олмесартан во споредба со групата која била на плацебо (15 пациенти (0,7%) наспроти 3 пациенти (0,1%)), наспроти сличните стапки на појава на нефатален удар (14 пациенти (0,6%) наспроти 8 пациенти (0,4%)), нефатален инфаркт на миокардот (17 пациенти (0,8%) наспроти 26 пациенти (1,2%)) и mortalитет кој не е од кардиоваскуларна природа (11 пациенти (0,5%) наспроти 12 пациенти (0,5%)). Вкупниот mortalитет при употреба на олмесартан бил нумерички поголем (26 пациенти (1,2%) наспроти 15 пациенти (0,7%)), за што главно придонел поголемиот број на фатални кардиоваскуларни настани.

ORIENT студијата за влијанието на олмесартан на намалувањето на инциденцата на ренална болест во крајна фаза кај дијабетичната нефропатија, ги испитувала ефектите на олмесартан врз бубрежните и кардиоваскуларните исходи кај 577 рандомизирани јапонски и кинески пациенти со дијабетес од типот 2 со очигледна нефропатија. При средно времетраење на следењето од 3,2 години, пациентите примале олмесартан или плацебо како додаток на други антихипертензивни лекови, вклучително и ACE инхибитори.

Сложениот примарен параметар на следење на исходот (времето до првиот настан на удвојување на вредноста на креатининот во серумот, крајниот стадиум на ренално заболување, смртност од сите причини) се покажал кај 116 пациенти во групата со



олмесартан (41.1%) и кај 129 пациенти во плацебо групата (45.4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 до 1,24), $p = 0,791$). Сложениот секундарен кардиоваскуларен параметар за следење се појавил кај 40 пациенти третирани со олмесартан (14,2%) и кај 53 пациенти третирани со плацебо. Овој сложен кардиоваскуларен параметар вклучува кардиоваскуларна смрт кај 10 (3,5%) пациенти кои примале олмесартан наспроти 3 (1,1%) кои биле на плацебо, вкупна смртност 19(6,7%) наспроти 20 (7,0%), нефатален удар 8 (2,8%) наспроти 11 (3,9%) и нефатален инфаркт на миокардот 3 (1,1%) наспроти 7 (2,5%) респективно.

Педијатриска популација

Антихипертензивното дејство на олмесартан медоксомил кај педијатриската популација испитувано е во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија кај 302 пациенти со хипертензија ма возраст помеѓу 6 и 17 години. Испитуваната популација ја сочинувале група од 112 пациенти од црната раса и група од 190 пациенти од различни раси, меѓу кои 38 пациенти од црната раса. По својата етиологија, хипертензијата била воглавно есенцијална (87% кај групата од црната раса и 67% кај групата со различни раси). Пациентите чија телесна маса била од 20 до <30 kg биле рандомизирани да добиваат доза од 2,5 mg (ниска доза) или 20 mg (висока доза) олмесартан медоксомил, еднаш дневно. Пациентите чија телесна маса била ≥ 35 kg, биле рандомизирани да примаат 5 mg (ниска доза) или 40 mg (висока доза) олмесартан медоксомил еднаш дневно. Олмесартан медоксомил значително го редуцирал како систолниот, така и дијастолниот крвен притисок на начин зависен од дозата која е прилагодена на телесната маса. Олмесартан медоксомил и при ниски и при високи дози, значително го намалил систолниот притисок за 6,6, односно за 11,9 mmHg во однос на почетните вредности. Ова дејство е исто така, забележано и во текот на рандомизираната фаза на укинување на лекот која трела две недели, при што и систолниот и дијастолниот крвен притисок покажале значителен повратен ефект во групата која примала плацебо во однос на групата која примала олмесартан медоксомил. Терапијата била ефикасна кај педијатриските пациенти со примарна и секундарна хипертензија. Намалувањето на крвниот притисок било помало кај пациентите од црната раса, што е забележано и кај возрасната популација.

Во истата студија, 59 пациенти на возраст од 1 до 5 години, со телесна маса ≥ 5 kg, примале 0,5 mg/kg олмесартан медоксомил еднаш дневно, во текот на три недели, во фазата на отворен дизајн; потоа биле рандомизирани да примаат олмесартан медоксомил или плацебо во двојно слепа фаза. На крајот на втората недела од укинувањето на лекот, најниските средни вредности на систолниот/дијастолниот притисок биле 3/3 mmHg пониски во групата која примала олмесартан медоксомил. Оваа разлика во крвниот притисок не била статистички значајна (95% CI – 2 до 7/-1 до 7).

Останати информации

Две големи рандомизирани контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја истражувале истовремената употреба на ACE инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептор.

ONTARGET е студија изведена врз пациенти со историја на кардиоваскуларно или церебрално заболување или на дијабетес мелитус тип 2 придружен со докази за оштетување на органи во крајна фаза. VA NEPHRON-D е студија на пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетска нефропатија.

Овие студии не покажале значителни полезни ефекти на реналниот и / или кардиоваскуларниот исход и морталитет, додека е забележан зголемен ризик од



хиперкалиемија, акутна повреда на бубрезите и / или хипотензија во споредба со монотерапијата. Имајќи ги во предвид нивните слични фармакодинамски карактеристики, овие резултати се исто така, релевантни за другите АСЕ-инхибитори и блокаторите на ангиотензин II рецепторите.

Поради тоа, АСЕ-инхибитори и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациентите со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Студија со алискирен кај дијабетес од типот 2 со употреба на кардиоваскуларни параметри и параметри на ренални заболувања) е студија дизајнирана за тестирање на полезноста од додавање на алискирен на стандардната терапија со АСЕ-инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетес мелитус од типот 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување или и двете заедно. Студијата е завршена порано поради зголемениот ризик од несакани исходи. Кардиоваскуларната смрт и ударите биле нумерички многу почести кај групата со алискирен отколку кај плацебо групата и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од посебен интерес (хиперкалиемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле многу почесто забележувани во групата на алискирен отколку во плацебо групата.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорбција и дистрибуција

Олмесартан медоксомил е пролек. Брзо се конвертира во фармаколошки активен метаболит олмесартан по пат на естераза од цревната мукоза и крвта на вените по апсорбцијата преку гастроинтестиналниот тракт.

Нема остатоци од недопрен олмесартан медоксомил ниту бочниот ланец од половината на медоксомилот во плазмата и во екскретите. Средна апсолутна биорасположливост на олмесартан во облик на таблета изнесува 25,6%.

Средна вредност на максимална концентрација на олмесартан во плазмата (C_{max}) се постигнува по 2 часа од оралната доза олмесартан медоксомил и концентрацијата на олмесартан во плазма се зголемува приближно линеарно со зголемување на единечните орални дози до околу 80 mg.

Храната има минимален ефект на биорасположливоста на олмесартан и затоа олмесартан медоксомил може да се користи со или без храна.

Не се забележани клинички значајни разлики меѓу половите во фармакокинетика на олмесартан.

Олмесартан во голем степен се врзува за плазма протеините (99,7 %), меѓутоа потенцијалот за клинички значајни интеракции за изместување во врзувањето на протеините помеѓу олмесартан и другите истовремено администрирани лекови со висок потенцијал на врзување за плазма протеините е мал (што е потврдено со отсуство на клинички значајни интеракции помеѓу олмесартан медоксомил и варфарин). Занемарливо е врзување на олмесартан за крвни клетки. Среден волумен на дистрибуција по интравенска примена е низок (16-29L).

Метаболизам и елиминација

Вкупниот плазма клиренс типично изнесува 1,3 L/h (CV 19%) и релативно е бавен во споредба со протокот на крв низ црниот дроб (са 90 L/h). По употреба на единечна доза ^{14}C -обележен олмесартан медоксимил, 10-16% администрираната радиоактивност беше излучена со урината (најголемиот дел во текот на 24 часа од примената на лекот), а остатокот на детектираната радиоактивност беше излучен со фецесот. На основа на



системската расположливост од 25,6 % може да се пресмета дека апсорбираниот олмесартан, се излучува и преку ренална екскреција (околу 40%) и преку хепато–билијарна екскреција (околу 60%). Сета измерена радиоактивност е идентификувана како олмесартан. Не е детектиран ниту еден друг значаен метаболит. Ентерохепатичкото кружење на олмесартан е минимално. Со оглед на тоа дека голема количина на олмесартан се излучува по билијарен пат, примената на лекот кај пациентите со билијарна опструкција е контраиндицирана (види дел 4.3.).

Полуживот на терминална елиминација на олмесартан варира помеѓу 10 и 15 часа по употребата на повеќекратна орална доза. Состојба на рамнотежа се постигнува после првите неколку дози и не е евидентирана понатамошна акумулација после 14 дена од повторените дозирања. Реналниот клиренс изнесува околу 0,5-0,7 L/h и е независен од дозата.

Фармакокинетиката кај одделните видови популација

Детска популација

Фармакокинетика на олмесартан беше проучувана кај педијатриски хипертензивни пациенти на возраст од 1 до 16 години. Клиренсот на олмесартан кај педијатриски пациенти беше сличен како оној кај возрасни пациенти кога се прилагодува според телесната тежина.

Нема достапни фармакокинетички информации кај пациенти со бубрежно нарушавање.

Постари (65 години или постари)

Кај хипертензивни пациенти, AUC при состојба на рамнотежа беше зголемено за околу 35% кај постари пациенти (на возраст 65 - 75 години) и за околу 44 % кај многу стари пациенти (возраст ≥ 75 години) во споредба со помладата група (погледни 4.2).

Ова може барем делумно да произлегува од самото опаѓање на реналната функција кај оваа група на пациенти.

Ренално оштетување

Кај пациенти со оштетени бубрези, AUC при состојба на рамнотежа беше зголемен за 62%, 82% односно 179% кај пациенти со благи, средни односно тешки оштетувања на бубрези, во споредба со здрави контролни доброволци (види дел 4.2, 4.4).

Оштетување на црниот дроб

После примена на поединечна доза, AUC вредноста на олмесартан беше 6% односно 65% поголеми кај пациенти со благи односно умерени оштетувања на црниот дроб, отколку кај здрави доброволци кои одговараат во контролната група. Два часа после дозата, неврзаната фракција на олмесартан кај здрави субјекти, кај пациенти со благо оштетување на црн дроб и кај пациенти со умерено оштетување на црн дроб изнесуваше 0,26 %, 0,35 %, односно 0,41%. По повтореното дозирање кај пациентите со умерено оштетување на црниот дроб, средната вредност на количината на лекот во крвта (AUC) повторно била 65% повисока отколку кај контролната здрава група. Средните вредности на концентрациите на лекот во крвта (C_{max}) биле исти кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб и кај здравите лица. Олмесартан медоксомил не е проценуван кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб (види дел 4.2, 4.4).

Интеракции со други лекови



Холесевелам - агенс за апсорбирање на жолчната киселина

Истовремената администрација на 40 mg олмесартан медоксомил и 3750 mg холесевелам хидрохлорид кај здрави субјекти резултирала со 28% намалување на C_{max} и 39% намалување на AUC на олмесартанот.

Помал ефект, 4% и 15% редукција на C_{max} и AUC, соодветно, е постигнат кога олмесартан медоксомил бил даден 4 часа пред употребата на холесевелам хидрохлорид. Елиминацискиот полу-живот на олмесартан бил редуциран до 50-52%, без оглед дали двата лека биле земани истовремено или олмесартанот 4 часа пред холесевелам хидрохлоридот (види дел 4.5.).

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Во студиите на хронични токсичност кај глвци и кучиња, олмесартан медоксомил покажал ефекти слични на ефектите на другите антагонисти на AT_1 рецепторот и на ACE-инхибиторите: зголемена вредност на уреа во крвта (BUN) и креатинин (преку функционални промени на бубрези предизвикани со блокада на AT_1 рецепторот); редукција на тежината на срцето; редукција на параметрите на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит); хистолошки индикации на ренално оштетување (регенеративни лезии на реналниот епител, задебелување на базалната мембрана, дилатација на тубулите). Овие несакани дејства предизвикани од фармаколошките дејства на олмесартан медоксомил се исто така забележани и во предклинички истражувања со други AT_1 рецептор антагонисти и ACE инхибитори и може да се намалат со симултана орална употреба на натриум хлорид.

Кај двете животински врсти забележани се зголемување на активноста на ренинот во плазма и хипертрофија /хиперплазија на јукстагломеруларните клетки на бубрезите. Овие промени кои се типичен ефект на класата на ACE инхибитори и на другите AT_1 рецептор антагонисти, немаат клиничко значење.

Како и другите AT_1 рецептор антагонисти, олмесартан медоксомил ја зголемува инциденцата на хромозомни аберации во клеточните култури *ин vitro*. Не се забележани релевантни ефекти во неколку *ин vivo* студии со орална употреба на олмесартан медоксомил при многу големи дози до 2000 mg/kg. Свкупните податоци, обемно тестирање на генотоксичноста покажуваат дека е многу мала веројатноста олмесартан да покаже генотоксични ефекти во услови на клиничка примена.

Олмесартан медоксомил не покажа карценогеност, ниту кај глвци во двогодишни студии, ниту кај глвци кои се тестирани во тек на две шестомесечни студии на карценогеноста користејќи трансгенски модели.

Во студиите на репродуктивноста кај глвците, олмесартан медоксомил не влијаел врз фертилитетот и немало докази за тератоген ефект. Како и кај други ангиотензин II антагонисти, преживувањето на потомците било редуцирано после изложување на олмесартан медоксомил и констатирана е дилатација на бубрежните чашки после изложеноста на мајки во касна бременост и во период на доење. Како и други антихипертензивни лекови, олмесартан медоксомил покажал поголема токсичност кај бремени зајаци отколку кај бремени глвци, но немало индикации за фетотоксични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ



6.1.Листа на ексципиенси

Јадро:

Целулоза,микрокристална
Лактоза,монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза, нискосуптитирана
Магнезиум-стеарат

Обвивка:

Титан-диоксид (Е171)
Талк
Хипромелоза

6.2.Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4.Посебни мерки на предупредување при чување

Да се чува надвор од вид и дофат на деца!
Овој лек не бара посебни мерки на чување.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Внатрешното пакување е блистер пакување од полиамид/алуминиум/поливинил хлорид/алуминиум, што содржи 14 филм-обложени таблети.

Надворешното пакување е картонска кутија со 2 блистери (вкупно 28 филм-обложени таблети) и упатство за употреба.

6.6. Посебни мери на внимание при одложување на материјалот кој треба да се отфрлат после употреба на лекот

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин-Хеми/ А.Менарини Македонија ДООЕЛ Скопје,
Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела Вода, 1000 Скопје, Р.С.
Македонија

8. БРОЈ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ОБНОВА НА ДОЗВОЛАТА



Menartan® 10 mg, 28 филм-обложени таблети /(блистер 2 x 14)/ кутија: 11-2386/2
Menartan® 20 mg, 28 филм-обложени таблети /(блистер 2 x 14)/ кутија: 11-2289/2
Menartan® 40 mg, 28 филм-обложени таблети /(блистер 2 x 14)/ кутија: 11-2290/2

9. ДАТА НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕ НА ДОЗВОЛАТА:

12.11.2009/ 14.11.2019 година

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

Септември, 2023 година

