

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olartan 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Olartan 20 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Olartan 40 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Olmesartan medoxomil

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg olmesartan medoxomil
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg olmesartan medoxomil
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil

Έκδοχο με γνωστή δράση

Olartan 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 61,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης
Olartan 20mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 123,2 mg μονοϋδρικής λακτόζης
Olartan 40mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 246,4 mg μονοϋδρικής λακτόζης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Olartan 10 και 20 mg: Λευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένα στη μία πλευρά τα στοιχεία C13 και C14 αντίστοιχα.
Olartan 40 mg: Λευκά, ελλειψοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένα στη μία πλευρά τα στοιχεία C15.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.
Θεραπεία της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία της olmesartan medoxomil είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε αυτή τη δόση, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg μία φορά την ημέρα. Εάν απαιτείται επιπλέον μείωση της

αρτηριακής πίεσης, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί το μέγιστο μέχρι 40mg την ημέρα ή να προστεθεί θεραπεία με hydrochlorothiazide.

Το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα της olmesartan medoxomil εμφανίζεται ουσιαστικά σε 2 εβδομάδες και φτάνει στο μέγιστο περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν εξετάζεται η αλλαγή του δοσολογικού σχήματος για κάθε ασθενή.

Ηλικιωμένοι (65 ετών ή μεγαλύτεροι)

Δεν απαιτείται γενικά προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένα άτομα (βλέπε παρακάτω συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια). Εάν απαιτείται τιτλοποίηση της μέγιστης δόσης των 40 mg ημερησίως, η πίεση του αίματος πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60 mL/λεπτό) είναι 20 mg olmesartan medoxomil μία φορά ημερησίως, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με υψηλότερες δόσεις σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η χρήση της olmesartan medoxomil σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $\leq$ μικρότερη από 20 mL/λεπτό) δεν συνιστάται, επειδή υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4., 5.2.).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση 10mg olmesartan medoxomil μία φορά ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 20mg μία φορά ημερησίως. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως δεν συνιστάται η χορήγηση της olmesartan medoxomil σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.2.). Η olmesartan medoxomil δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με απόφραξη της χοληφόρου (βλέπε παράγραφο 4.3.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών:

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία της olmesartan medoxomil σε παιδιά ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε παιδιά τα οποία δεν ανταποκρίνονται σε αυτή τη δόση, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg μία φορά την ημέρα. Εάν απαιτείται επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης, σε παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 35 kg, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί το μέγιστο μέχρι 40mg την ημέρα. Σε παιδιά με σωματικό βάρος < 35 kg, η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 20 mg.

Άλλος παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της olmesartan medoxomil σε παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η olmesartan medoxomil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους για λόγους ασφάλειας και έλλειψης δεδομένων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Για την καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς, συνιστάται τα δισκία Olartan να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, με ή χωρίς φαγητό, για παράδειγμα την ώρα του πρωινού. Το δισκίο πρέπει να το καταπίνετε με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο δεν πρέπει να μασιέται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του Olartan (αναφέρονται στην παράγραφο 6.1).

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 5.2)

Η ταυτόχρονη χρήση του Olartan με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιφρήν αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1.)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου:

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο ή/και νάτριο, λόγω ισχυρής διουρητικής θεραπείας, διαιτητικού περιορισμού του νατρίου, διάρροιας ή εμέτου μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση.

Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Olmesartan medoxomil.

Άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης:

Σε ασθενείς, στους οποίους ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα εμφάνισης παρομοίων ενεργειών δεν μπορεί να αποκλειστεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή με στένωση της αρτηρίας προς τον μοναδικό λειτουργούντα νεφρό χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν το Olmesartan medoxomil χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης. Η χρήση Olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 20 \text{ mL/min}$) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2.)

Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του Olmesartan medoxomil σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στο τελικό στάδιο (δηλ. καθαρή κρεατινίνη < 12mL/λεπτό).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και γι' αυτό η χρήση του Olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε 4.2 για προτεινόμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια).

Υπερκαλιαιμία:

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

Ο κίνδυνος, ο οποίος μπορεί να αποβεί θανατηφόρος, αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που ταυτόχρονα ακολουθούν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου, και/ή σε ασθενείς με παρεμπίπτοντα περιστατικά.

Πριν αποφασισθεί η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο επηρεάζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, πρέπει να αξιολογηθεί η αναλογία οφέλους και κινδύνου και να μελετηθούν άλλες εναλλακτικές (βλέπε επίσης την παρακάτω παράγραφο « Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) »).

Οι βασικοί παράγοντες κινδύνου για υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηλικία (>70 ετών)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και/ή συμπληρώματα καλίου. Μερικά φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων που δύνανται να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία : υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβάνονται οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη.
- Παρεμπίπτοντα περιστατικά, συγκεκριμένα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, αιφνίδια επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. μεταδοτικές νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία των άκρων, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται αυστηρός έλεγχος του καλίου του ορού σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) :

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής δυσλειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές της αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Λίθιο:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ο συνδυασμός λιθίου και Olmesartan medoxomil δεν συνιστάται (βλέπε παρ. 4.5).

Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπετροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Γενικά, ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιϋπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως σ' αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται η χρήση Olmesartan medoxomil.

Εντεροπάθεια ομοιάζουσα με κοιλιοκάκη (sprue-like)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή χρόνια διάρροια με σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν ολμεσαρτάνη μερικούς μήνες με χρόνια μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου πιθανώς προκαλούμενη από εντοπισμένη επιβραδυνόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας. Οι εντερικές βιοψίες των ασθενών συχνά έδειξαν ατροφία λαχνών.

Αν ένας ασθενής αναπτύξει τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ολμεσαρτάνη, και σε απουσία άλλων εμφανών αιτιολογιών, η θεραπεία με την olmesartan medoxomil θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και δεν θα πρέπει να αρχίσει ξανά. Αν η διάρροια δεν βελτιωθεί στην εβδομάδα μετά την διακοπή, επιπλέον συμβουλή ειδικού υγείας (π.χ. γαστρεντερολόγου) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Φυλετικές διαφορές:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιϋπερτασική δράση του Olmesartan medoxomil είναι κάπως μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι στους ασθενείς της λευκής φυλής, πιθανόν λόγω της συχνότερης παρουσίας χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

Κύηση:

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν θεωρείται απαραίτητη η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, ασθενείς που προγραμματίζουν μία επερχόμενη κύηση πρέπει να αλλάξουν σε μία εναλλακτική αντιϋπερτασική θεραπεία η οποία έχει εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II πρέπει αμέσως να διακοπεί, και εάν είναι απαραίτητο, μία εναλλακτική θεραπεία να ξεκινήσει (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Άλλα:

Όπως με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική εγκεφαλο-αγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το φάρμακο αυτό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμάκων στην Olmesartan medoxomil

Άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα:

Το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα της Olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

Αναστολείς MEA, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αλίσκινη:

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA,

αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μονού παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (RAAS) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοσυντηρητικά διουρητικά:

Με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):

Τα ΜΣΑΦ (περιλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δοσολογία >3g/ημέρα και αναστολέων COX-2) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II μπορεί να δράσουν συνεργικά μειώνοντας τη σπειραματική διήθηση. Ο κίνδυνος από την ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ και ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II είναι η εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Συνίσταται ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς επίσης και κανονική ενυδάτωση του ασθενή.

Επιπλέον ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να μειώσει το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II προκαλώντας μερική απώλεια της αποτελεσματικότητας.

Δεσμευτικός παράγοντας των χολικών οξέων κολεσεβελάμη (colesevelam):

Η συγχορήγηση του δεσμευτικού παράγοντα των χολικών οξέων colesevelam hydrochloride μειώνει την συστηματική έκθεση και την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της olmesartan και μειώνει την t_{1/2}. Η χορήγηση της olmesartan medoxomil τουλάχιστον 4 ώρες πριν την colesevelam hydrochloride μείωσε το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του φαρμάκου. Η χορήγηση olmesartan medoxomil τουλάχιστον 4 ώρες πριν την δόση colesevelam hydrochloride θα πρέπει να εξεταστεί (βλέπε παράγραφο 5.2).

Άλλες ενώσεις:

Μετά από θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου και μαγνησίου) παρατηρήθηκε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του Olmesartan medoxomil.

Συγχορήγηση βαρφαρίνης και διγοξίνης δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του Olmesartan.

Αλληλεπιδράσεις Olmesartan medoxomil σε άλλα φάρμακα

Λίθιο:

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση της συγκέντρωσης του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II. Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός Olmesartan medoxomil και λιθίου (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εάν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη συνιστάται αυστηρή παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Άλλες ουσίες:

Ουσίες οι οποίες έχουν μελετηθεί σε ειδικές κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές περιλαμβάνουν βαρφαρίνη, διγοξίνη και αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου και μαγνησίου), υδροχλωροθειαζίδη και πραβαστατίνη.

Κλινικά δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις και ειδικά η Olmesartan medoxomil δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Η Olmesartan δεν έχει σχετική ανασταλτική επίδραση *in vitro* στα ένζυμα του ανθρώπινου P450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 και έχει μικρό ή καθόλου επαγωγικό αποτέλεσμα στη δραστηριότητα του P450-κυτοχρώματος των αρουραίων.

Επομένως, *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης με γνωστούς αναστολείς και επαγωγείς του ενζύμου P450 κυτοχρώματος δεν έχουν διεξαχθεί και δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της Olmesartan και φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω αναφερόμενα ένζυμα του P450 κυτοχρώματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δεν είναι γνωστό αν οι αλληλεπιδράσεις σε παιδιά είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά το κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι συμπερασματικά, εντούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. *Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτή τη κατηγορία των φαρμάκων.* Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με υποδοχείς αγγειοτασίνης θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να αλλάξουν προς μία εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία η οποία έχει εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί η κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, αν είναι απαραίτητο να αρχίσει, μία εναλλακτική θεραπεία.

Η θεραπεία με ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλαιμία) (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, πρέπει να ελεγχθεί η κρανιακή και η νεφρική λειτουργία με υπερηχογράφημα. Τα παιδιά των οποίων η μητέρα λάμβανε ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Θηλασμός

Η olmesartan αποβάλλεται στο γάλα των αρουραίων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά τη χρήση του Olartan κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Olartan δεν συνιστάται και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν θηλάζετε ένα νεογννήτο ή πρόωρο νήπιο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Olartan έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ζάλη ή κόπωση μπορεί περιστασιακά να συμβούν στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Olartan είναι η κεφαλαλγία (7,7%), συμπτώματα σαν της γρίπης (4,0%) και η ζάλη (3,7%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία σαφώς συσχετιζόταν με τη θεραπεία ήταν η ζάλη (συχνότητα 2,5% για την olmesartan medoxomil και 0,9% για το εικονικό φάρμακο).

Η συχνότητα ήταν επίσης ελαφρώς υψηλότερη στην olmesartan medoxomil συγκρινόμενη με αυτή του εικονικού φαρμάκου για την υπερτριγλυκεριδαιμία (2,0% έναντι 1,1%) και για την αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (1,3% έναντι 0,7%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Olartan στις κλινικές μελέτες, στις μελέτες ασφαλείας μετά την έγκριση και σε αυθόρμητες αναφορές συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Οι ακόλουθοι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να ταξινομηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με την εμφάνισή τους ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

MedDRA Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυττοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και θρέψης	Υπερτριγλυκεριδαιμία	Συχνές
	Υπερουριχαιμία	Συχνές
	Υπερκαλιαιμία	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη	Όχι συχνές

Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχίτιδα	Συχνές
	Φαρυγγίτιδα	Συχνές
	Βήχας	Συχνές
	Ρινίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνές
	Εντεροπάθεια ομοιάζουσα με κοιλιοκάκη (sprue-like) (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*	Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αλλεργική δερματίτιδα	Όχι συχνές
	Κνίδωση	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Όχι συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Αρθρίτιδα	Συχνές
	Πόνος στην πλάτη	Συχνές
	Σκελετικός πόνος	Συχνές
	Μυαλγία	Όχι συχνές
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιματουρία	Συχνές
	Ουρολοίμωξη	Συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Συχνές
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές
	Συμπτώματα σαν της γρίπης	Συχνές
	Κόπωση	Συχνές
	Οίδημα προσώπου	Όχι συχνές
	Αδιαθεσία	Όχι συχνές
	Αδυναμία	Όχι συχνές
	Λήθαργος	Σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων	Συχνές
	Αύξηση της ουρίας του αίματος	Συχνές
	Αύξηση της κρεατινίνης φωσφοκινάσης του αίματος	Συχνές
	Αύξηση της κρεατινίνης του αίματος	Σπάνιες

*Περιστατικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας με λανθάνουσα περίοδο λίγων μηνών έως ετών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, τα οποία ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της ολμεσαρτάνης.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης οι οποίες προσωρινά συσχετίζονται με τη λήψη των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της olmesartan medoxomil παρακολουθήθηκε σε 361 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 1–17 ετών κατά τη διάρκεια 2 κλινικών δοκιμών. Ενώ η φύση και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων, η συχνότητα των παρακάτω είναι υψηλότερη στα παιδιά:

- Η επίσταξη είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε παιδιά (δηλ. $\geq 1/100$ έως $< 1/10$) η οποία δεν έχει αναφερθεί σε ενήλικες
- Κατά τη διάρκεια των 3 εβδομάδων της διπλά τυφλής μελέτης, η εμφάνιση αγωγής για αναδυόμενη ζάλη και κεφαλαλγία σχεδόν διπλασιάστηκε σε παιδιά ηλικίας 6-17 ετών στην ομάδα με την υψηλή δόση olmesartan medoxomil

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την olmesartan medoxomil σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν διαφέρει σημαντικά από το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι)

Στα ηλικιωμένα άτομα η συχνότητα υπότασης είναι ελαφρώς αυξημένη από σπάνια σε ασυνήθη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς της χώρας τους:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Το πιθανότερο αποτέλεσμα της υπερδοσολογίας είναι η υπόταση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να εφαρμόζεται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την δυνατότητα απομάκρυνσης της olmesartan με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, κωδικός ATC CO9C A 08.

Μηχανισμός δράσης / Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Η olmesartan medoxomil είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτασίνης II. Θεωρείται ότι αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II, μέσω των υποδοχέων AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό της σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων (AT₁) της αγγειοτασίνης II έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και της συγκέντρωσης της αγγειοτασίνης I και II στο πλάσμα και βαθμό ελάττωσης των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Η αγγειοτασίνη II είναι η πρωτογενής αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης μέσω του τύπου 1 (AT₁) υποδοχέων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στην υπέρταση, η olmesartan medoxomil προκαλεί δόσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις υπότασης με την πρώτη δόση, ταχυφυλαξίας κατά τη μακρόχρονη θεραπεία ή αναζωπύρωσης της υπέρτασης μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Η χορήγηση Olmesartan medoxomil μία φορά την ημέρα παρέχει μία αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, για όλο το 24ωρο. Η χορήγηση μίας εφ' άπαξ δόσης ημερησίως επιφέρει την ίδια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όπως και η χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσολογίας διηρημένης σε δύο δόσεις.

Με τη συνέχιση της θεραπείας, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό της μείωσης της πίεσης του αίματος παρατηρείται ήδη μετά από 2 βδομάδες θεραπείας. Όταν χρησιμοποιείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται επιπρόσθετη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και η συγχορήγηση είναι καλά ανεκτή.

Η επίδραση της olmesartan στη θνησιμότητα και στη νοσηρότητα δεν είναι ακόμη γνωστή.

Η τυχαioποιημένη μελέτη Olmesartan και πρόληψη μικρολευκωματινουρίας διαβήτη (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention-ROADMAP) σε 4447 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, φυσιολογική λευκωματινουρία και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, διερεύνησε αν η θεραπεία με την olmesartan θα μπορούσε

να επιβραδύνει την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διάρκειας 3,2 ετών, οι ασθενείς λάμβαναν είτε olmesartan είτε εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα σε άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, εκτός από αναστολείς MEA ή ΑΥΑ.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου στον χρόνο της εμφάνισης της λευκωματινουρίας, προς όφελος της olmesartan. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές της αρτηριακής πίεσης, αυτή η μείωση του κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική, 8,2% (178 από 2160) των ασθενών της ομάδας της olmesartan και 9,8% (210 από 2139) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου εμφάνισε μικρολευκωματινουρία.

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, καρδιαγγειακά συμβάματα συνέβησαν σε 96 ασθενείς (4,3%) με olmesartan και σε 94 ασθενείς (4,2%) με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν υψηλότερη με olmesartan σε σύγκριση με την αγωγή με εικονικό φάρμακο (15 ασθενείς (0,7%) έναντι 3 ασθενών (0,1%)), παρά τα παρόμοια ποσοστά μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (14 ασθενείς (0,6%) έναντι 8 ασθενών (0,4%)), μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (17 ασθενείς (0,8%) έναντι 26 ασθενών (1,2%)) και μη-καρδιαγγειακής θνητότητας (11 ασθενείς (0,5%) έναντι 12 ασθενών (0,5%)). Η συνολική θνητότητα με olmesartan ήταν αριθμητικώς αυξημένη (26 ασθενείς (1,2%) έναντι 15 ασθενών (0,7%)), η οποία κυρίως προερχόταν από υψηλότερο αριθμό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η δοκιμή της Olmesartan στην μείωση της συχνότητας του τελικού σταδίου νεφρικής Νόσου στην διαβητική νεφροπάθεια (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial - ORIENT) διερεύνησε τις επιδράσεις της olmesartan σε νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 577 τυχαιοποιημένους Ιάπωνες και Κινέζους τύπου 2 Διαβητικούς ασθενείς με έκδηλη νεφροπάθεια. Κατά τη διάρκεια της διάρκειας παρακολούθησης 3,1 χρόνων, οι ασθενείς έλαβαν είτε olmesartan είτε εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα σε άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA.

Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (χρόνος έως το πρώτο σύμβαμα διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, τελικού-σταδίου νεφρικής νόσου, θάνατος από κάθε αιτία) συνέβη σε 116 ασθενείς στην ομάδα της olmesartan (41,1%) και σε 129 ασθενείς στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (45,4%) (HR 0.97 (95% CI 0,75 έως 1,24); $p=0,791$). Το σύνθετο δευτερεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο συνέβη σε 40 ασθενείς με αγωγή olmesartan (14,2%) και σε 53 ασθενείς με αγωγή εικονικού φαρμάκου (18,7%). Αυτό το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο περιλάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο σε 10 (3,5%) ασθενείς που λάμβαναν olmesartan έναντι 3 (1,1%) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, συνολική θνησιμότητα 19 (6,7%) έναντι 20 (7,0%), μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο 8 (2,8%) έναντι 11 (3,9%) και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου 3 (1,1%) έναντι 7 (2,5%), αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αντιυπερτασική δράση της olmesartan medoxomil αξιολογήθηκε στον παιδιατρικό πληθυσμό σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 302 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από μία ομάδα 112 μαύρων ασθενών και μία μικτή φυλετική ομάδα 190 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων 38 μαύρων. Η αιτιολογία της υπέρτασης ήταν κυρίως ιδιοπαθής υπέρταση (87% της ομάδας με τους μαύρους ασθενείς και 67% της μικτής φυλετικής ομάδας). Οι ασθενείς που ζύγισαν 20 έως <35 kg τυχαιοποιήθηκαν σε olmesartan medoxomil 2.5 mg (χαμηλή δόση) ή 20 mg (υψηλή δόση) μία φορά ημερησίως και οι ασθενείς που ζύγισαν >35 kg τυχαιοποιήθηκαν σε olmesartan medoxomil 5 mg (χαμηλή δόση) ή 40 mg (υψηλή δόση) μία φορά ημερησίως. Το olmesartan medoxomil μείωσε σημαντικά και την συστολική και την διαστολική αρτηριακή πίεση με τρόπο δόσοεξαρτώμενο και προσαρμοσμένο στο βάρος σώματος. Το olmesartan medoxomil και σε υψηλές και σε χαμηλές δόσεις μείωσε σημαντικά την συστολική και την διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 6.6 και 11.9 mmHg από την αρχική

τιμή, αντίστοιχα. Η δράση αυτή παρατηρήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων της τυχαιοποιημένης φάσης απόσυρσης, με την οποία και η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση έδειξαν στατιστικά σημαντική αναπήδηση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα olmesartan medoxomil. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική σε αμφοτέρους, παιδιατρικούς ασθενείς με πρωτογενή και δευτερογενή υπέρταση. Όπως παρατηρήθηκε και στους πληθυσμούς ενηλίκων, οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν μικρότερες στους μαύρους ασθενείς.

Στην ίδια μελέτη, 59 ασθενείς ηλικίας από 1 έως 5 ετών που ζύγιζαν ≥ 5 kg έλαβαν 0.3 mg/kg olmesartan medoxomil μία φορά ημερησίως για 3 εβδομάδες σε μία ανοιχτού τύπου φάση και τότε τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν olmesartan medoxomil ή εικονικό φάρμακο σε μία διπλά τυφλή φάση. Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας απόσυρσης, η μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση σε ηρεμία ήταν 3/3 mmHg χαμηλότερη στην τυχαιοποιημένη ομάδα με olmesartan medoxomil, αυτή η διαφορά στην αρτηριακή πίεση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (95% C.I. -2 έως 7/-1 έως 7).

Άλλες πληροφορίες:

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON – D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON – D ήταν μια μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπεκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλίσκιρένης σε μια πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δυο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δυο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που ενδιέφεραν (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η olmesartan medoxomil είναι ένα προφάρμακο. Μετατρέπεται ταχέως στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, olmesartan, από εστεράσες του βλεννογόνου του εντέρου και του αίματος της πυλαίας κατά την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Καμία ποσότητα αυτούσιας olmesartan medoxomil ή ανέπαφης πλευρικής αλύσου medoxomil δεν έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα ή στα απεκκρίματα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της olmesartan χορηγούμενης στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν 25,6%.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της olmesartan στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα της olmesartan medoxomil και η συγκέντρωση της olmesartan στο πλάσμα αυξάνεται σχεδόν γραμμικά σε σχέση με εφάπαξ από του στόματος αυξανόμενες δόσεις μέχρι περίπου 80 mg.

Η τροφή έχει ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της Olmesartan και ως εκ τούτου η Olmesartan medoxomil μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική της olmesartan που να σχετίζονται με το φύλο.

Η olmesartan δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99,7%), αλλά η δυνατότητα για κλινικά σημαντικές αντιδράσεις εκτόπισης, μεταξύ της Olmesartan και άλλων με έντονο βαθμό δέσμευσης συγχρηγούμενων φαρμάκων είναι μικρή (όπως επιβεβαιώνεται κλινικά από την έλλειψη σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της olmesartan medoxomil και της βαρφαρίνης). Η δέσμευση της olmesartan με τα αιμοσφαίρια είναι ασήμαντη. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι χαμηλός (16 – 29 L).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι τυπικά 1,3L/h (CV 19%) και είναι σχετικά μικρή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (ca 90L/h).

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με ^{14}C olmesartan medoxomil, το 10 - 16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα (το μεγαλύτερο μέρος της σε 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης) και το υπόλοιπο της ανακτηθείσας ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Με βάση τη συστηματική διαθεσιμότητα του 25,6%, μπορεί να υπολογιστεί ότι η olmesartan που απορροφάται αποβάλλεται τόσο μέσω των νεφρών (περίπου 40%) όσο και μέσω της ηπατοχολικής οδού (περίπου 60%). Όλη η ανακτηθείσα ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε ως olmesartan. Δεν ανιχνεύθηκε άλλος σημαντικός μεταβολίτης. Η εντερο-ηπατική ανακύκλωση της olmesartan είναι ελάχιστη. Επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό της Olmesartan medoxomil απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της olmesartan ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από επαναλαμβανόμενες από το στόμα δόσεις. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες δόσεις και δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλέον συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί 14 ημέρες. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 0,5 – 0,7 L/ώρα και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της olmesartan μελετήθηκαν σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η κάθαρση της olmesartan σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτήν των ενηλίκων ασθενών όταν προσαρμόστηκε με το σωματικό βάρος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικά υποκείμενα με νεφρική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι):

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 – 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεωτέρων ασθενών. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με μία μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η AUC στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 62%, 82% και 179% σε ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2. και 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Μετά από εφάπαξ χορήγηση olmesartan από το στόμα, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, από ό,τι σε υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου.

Το αδέσμευτο κλάσμα της Olmesartan medoxomil 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιείς εθελοντές, σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Με συνεχείς επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, η μέση τιμή AUC της olmesartan ήταν πάλι 65% υψηλότερη από ότι σε αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Οι μέσες τιμές C_{max} της olmesartan ήταν παρόμοιες στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και στους υγιείς εθελοντές.

Η Olmesartan medoxomil δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2., 4.4.)

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου

Δεσμευτικός παράγοντας των χολικών οξέων κολεσεβελάμη (colesevelam):

Η συγχορήγηση 40mg olmesartan medoxomil και 3750mg υδροχλωρικής κολεσεβελάμης σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα την 28% μείωση στην C_{max} και την 39% μείωση στην AUC της olmesartan. Μικρότερες επιδράσεις, 4% και 15% μείωση στην C_{max} και AUC αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν όταν η olmesartan medoxomil χορηγήθηκε 4 ώρες πριν την colesevelam hydrochloride. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής μειώθηκε κατά 50-52%, ανεξάρτητα από τα αν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή 4 ώρες πριν την colesevelam hydrochloride (βλέπε παράγραφο 4.5)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους, η olmesartan medoxomil παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με άλλους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων και με αναστολείς MEA: αυξημένη ουρία αίματος (BUN) και κρεατινίνη (μέσω λειτουργικών μεταβολών στους νεφρούς που προκαλούνται από τον αποκλεισμό των AT₁ υποδοχέων), μείωση του βάρους της καρδιάς, μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη), ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (αναπλαστικές βλάβες του νεφρικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάταση των σωληναρίων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της olmesartan medoxomil έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων και των αναστολέων MEA και μπορούν να ελαττωθούν με τη άμεση χορήγηση από το στόμα χλωριούχου νατρίου.

Και στα δύο είδη πειραματόζωων, παρατηρήθηκε αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και υπερτροφία/υπερπλασία των παραπειραματικών κυττάρων των νεφρών. Αυτές οι μεταβολές, οι οποίες είναι τυπική επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων MEA και άλλων ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων, φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Όπως και άλλοι AT₁ ανταγωνιστές υποδοχέων, η Olmesartan medoxomil βρέθηκε να αυξάνει την συχνότητα θραύσης των χρωμοσωμάτων σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικά αποτελέσματα σε μερικές *in vivo* μελέτες με τη χορήγηση από του στόματος Olmesartan medoxomil σε μεγάλες δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Τα συνολικά

αποτελέσματα εμπειριστατωμένων δοκιμών γονιδιοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η Olmesartan medoxomil δεν προκαλεί γονιδιοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η Olmesartan medoxomil δεν ήταν καρκινογόνος ούτε στους αρουραίους μετά από μελέτες 2 ετών ούτε στα ποντίκια μετά από μελέτες καρκινογένεσης 6 μηνών χρησιμοποιώντας διαγονιδιακά μοντέλα.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, η olmesartan medoxomil δεν επηρέασε τη γονιμότητα και δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση των γόνων μειώθηκε μετά την έκθεση στην olmesartan medoxomil και παρατηρήθηκε μετά την έκθεση των μητέρων στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία, διάταση της νεφρικής πυέλου. Όπως και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η olmesartan medoxomil φαίνεται ότι είναι περισσότερο τοξική σε έγκυα κουνέλια από ό,τι σε έγκυους αρουραίους, ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Cellulose microcrystalline

Lactose monohydrate

Hydroxypropylcellulose

Low substituted hydroxypropylcellulose

Magnesium stearate

Επικάλυψη του δισκίου

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Hypromellose

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/χλωριούχο πολυβινύλιο // αλουμινίου

Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 και 10x28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Συσκευασία με διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης των 10, 50, και 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
Menarini International Operations Luxembourg SA
1, Avenue de la Gare
1611 Luxembourg,
Λουξεμβούργο

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα

Menarini Hellas AE,
Πάτμου 16-18
151 23, Μαρούσι
Αττική
Τηλ: 210 8316111-13
Email: info@menarini.gr

9. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

OLARTAN 10 mg:	Ελλάδα: 42802 Κύπρος: 19688
OLARTAN 20 mg:	Ελλάδα: 42803 Κύπρος: 19689
OLARTAN 40 mg:	Ελλάδα: 42804 Κύπρος: 19690

10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28-8-2003
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20-3-2009

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14-06-2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20-11-2012

11. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**