

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

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg olmesartan medoxomil
Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg olmesartan medoxomil
Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg olmesartan medoxomil

Για έκδοχα βλέπε παρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Olartan® 10 και 20mg: Λευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με ανάγλυφα στοιχεία C13 και C14 αντίστοιχα.

Olartan® 40mg: Λευκά, ελλειψοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με ανάγλυφα στοιχεία C15 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

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

Για την καλύτερη ανταπόκριση του ασθενούς, συνιστάται τα δισκία Olartan® να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς φαγητό, για παράδειγμα με το πρωινό γεύμα.

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική ανεπάρκεια

Η μέγιστη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (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 ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης \leq μικρότερη από 20 mL/λεπτό) δεν συνιστάται, επειδή υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε 4.4.,5.2.).

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση της olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, επειδή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε 4.4. και 5.2).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της olmesartan medoxomil δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους μέχρι 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα των δισκίων Olartan® (βλ. 6.1).

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. 4.6).

Γαλουχία (βλ. 4.6)

Απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. 5.2)

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 ελέγχονται 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 ομοίων 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 (κάθαυση κρεατινίνης < 20mL/min) (βλ. 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. κάθαυση κρεατινίνης < 12mL/λεπτό).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Έως τώρα υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και καθόλου εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια γι' αυτό η χρήση του Olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλέπε 4.2 και 5.2.).

Υπερκαλιαιμία:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και αναστολείς του MEA, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Olmesartan medoxomil ειδικά επί παρουσίας νεφρικής και/ή καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. 4.5). Συνιστάται αυστηρός έλεγχος των επιπέδων του καλίου του ορού σ' αυτούς τους ασθενείς.

Λίθιο:

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

Στένωση αορτικής ή μητροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

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

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

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

Φυλετικές διαφορές:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, η αντιυπερτασική 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.

Άλλα:

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό 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 δυσασπορόφησης

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

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, υποκατάστατα 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 (βλ. 4.4). Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνίσταται.

Άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα:

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

Μη στεροειδή αντεφλεγμονώδη 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.

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 MEA και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II.

Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός Olmesartan medoxomil και λιθίου.

Εάν η χρήση του συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη συνίσταται 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.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση στην κύηση (βλ. 4.3):

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της olmesartan medoxomil σε έγκυες γυναίκες. Όμως φάρμακα με άμεση δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης χορηγούμενα κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει αναφερθεί ότι προκαλούν βλάβες στο έμβryo και το νεογνό (υπόταση, νεφρική διαταραχή, ολιγουρία και/ή ανουρία, ολιγοϋδραμνύωση, υποπλασία κρανίου, καθυστέρηση ανάπτυξης, υποπλασία πνευμόνων, ανωμαλίες προσώπου, συστολή των μελών του σώματος) ακόμη και θάνατο.

Έτσι, όπως για κάθε φάρμακο αυτής της κατηγορίας, η Olmesartan medoxomil αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Επίσης, η Olmesartan medoxomil δεν πρέπει να χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συμβεί εγκυμοσύνη, η olmesartan medoxomil πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν.

Χρήση στην γαλουχία (βλ. 4.3):

Η olmesartan αποβάλλεται στο γάλα των αρουραίων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Οι μητέρες δεν πρέπει να θηλάζουν εάν παίρνουν olmesartan medoxomil.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η επίδραση των δισκίων Olartan® στην ικανότητα οδήγησης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Όσον αφορά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιϋπερτασική θεραπεία μπορεί περιστασιακά να εμφανιστούν ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά :

Ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ασυνήθεις ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$) περιλαμβανομένων μεμονομένων αναφορών.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Κυκλοφορικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυττοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός Αλλεργικές καταστάσεις όπως : αγγειονευρωτικό οίδημα, αλλεργική δερματίτιδα , οίδημα του προσώπου και κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές κράμπες, Μυαλγίες
Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος και των νεφρών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Βλέπε επίσης εργαστηριακές παραμέτρους)
Γενικές διαταραχές και συνθήκες χορήγησης	Ασθενικές καταστάσεις όπως αδυναμία, κόπωση, λήθαργος, αδιαθεσία
Εργαστηριακές παράμετροι	Μη φυσιολογικές νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις όπως αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας του αίματος. Αύξηση των ενζύμων του ήπατος

Κλινικές Μελέτες

Σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες μονοθεραπείας η γενική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη θεραπεία ήταν 42,4% για την olmesartan medoxomil και 40,9% για το placebo.

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

Σε μακροχρόνια (2ετή) θεραπεία με olmesartan medoxomil σε δόσεις 10-20mg μία φορά την ημέρα, η συχνότητα αποχώρησης από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 3,7%.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε όλες τις κλινικές δοκιμές με την olmesartan medoxomil (συμπεριλαμβανομένων και των μελετών με δραστικό καθώς και με placebo), ανεξάρτητα από την αιτιολογία ή τη συχνότητα σε σύγκριση με το placebo. Ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους :

Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος:

Συνήθεις : Ζάλη

Ασυνήθεις: Ίλιγγος

Καρδιαγγειακές διαταραχές:

Σπάνια: Υπόταση

Ασυνήθεις: Στηθάγχη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:

Συνήθεις: Βρογχίτιδα, βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συνήθεις: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, γαστρεντερίτιδα, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και των εξαρτημάτων:

Ασυνήθεις: Εξάνθημα

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Συνηθισμένες: Αρθρίτιδα, ραχιαλγία, σκελετικός πόνος

Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος:

Συνήθειες: Αιματουρία, ουρολοίμωξη

Γενικές διαταραχές:

Συνήθειες: Θωρακικό άλγος, κόπωση, παρόμοια συμπτώματα με εκείνα της γρίπης, περιφερικό οίδημα, άλγος.

Εργαστηριακές παράμετροι

Σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες μονοθεραπείας η συχνότητα με την Olmesartan medoxomil ήταν λίγο μεγαλύτερη συγκρινόμενη με το placebo για υπερτριγλυκερολαιμία (2,0% έναντι 1,1%) και για αύξηση της κρεατινο-φωσφοκινάσης (1,3% έναντι 0,7%).

Εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές με την olmesartan medoxomil (συμπεριλαμβανομένων και των δοκιμασιών χωρίς placebo), ανεξάρτητα από την αιτιολογία ή τη συχνότητα σε σύγκριση με το placebo, περιλαμβάνουν:

Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:

Συνήθειες: Αύξηση των τιμών κρεατινοφωσφοκινάσης, υπερτριγλυκεριδαμία, υπερουριχαιμία.

Σπάνιες: υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Συνήθειες: Αύξηση των τιμών των ενζύμων του ήπατος.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για ειδικό πληθυσμό

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η συχνότητα της υπότασης είναι ελαφρώς αυξημένη από σπάνια έως ασυνήθειες

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.

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

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 δοσολογίας 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.

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 άλυσου 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 συγχορηγούμενων 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).

Μεταβολισμός 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 ¹⁴C 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. Καθ'όσον το μεγαλύτερο ποσοστό της Olmesartan medoxomil απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλέπε 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

Ηλικιωμένοι:

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC στην σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους ασθενείς (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 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 μετά 2 ώρες από τη δόση σε υγιείς εθελοντές, σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Η Olmesartan medoxomil δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.2., 4.4.)

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 προκαλούμενες από τη φαρμακολογική δράση της olmesartan medoxomil έχουν επίσης εμφανιστεί σε προκλινικές δοκιμές και άλλων ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων και των αναστολέων ΜΕΑ 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 παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών. Αυτές οι μεταβολές, οι οποίες είναι τυπική επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας των αναστολέων ΜΕΑ 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 2000mg/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 υπήρχαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Τιτανίου διοξειδίο (E 171)

Τάλκης

Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/χλωριούχο πολυβινύλιο // blister αλουμινίου

Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 και 10x28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
Συσκευασία με unit dose blister των 10, 50, και 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην τεθούν σε κυκλοφορία όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΔΙΚΑΙΟΥΧΟΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1, Avenue de la Gare
1611 Luxembourg,
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MENARINI HELLAS AE

Αν. Δαμβέργη 7,
104 45 Αθήνα,
ΕΛΛΑΔΑ

9. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OLARTAN® 10 mg : 42802/28-8-2003

OLARTAN® 20 mg : 42803/28-8-2003

OLARTAN® 40 mg : 42804/28-8-2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Μάρτιος 30, 2003

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ