**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olmesartan / Mylan 10 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Olmesartan / Mylan 20 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Olmesartan / Mylan 40 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκία Olmesartan / Mylan 10 mg: Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με στρογγυλεμένα άκρα δισκία, τα οποία φέρουν ανάγλυφο το διακριτικό «**M**» στη μία όψη του δισκίου και «**O1**» στην άλλη όψη του.

Δισκία Olmesartan / Mylan 20 mg: Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με στρογγυλεμένα άκρα δισκία, τα οποία φέρουν ανάγλυφο το διακριτικό «**M**» στη μία όψη του δισκίου και «**O2**» στην άλλη όψη του.

Δισκία Olmesartan / Mylan 40 mg: Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή, αμφίκυρτα, με στρογγυλεμένα άκρα δισκία, τα οποία φέρουν ανάγλυφο το διακριτικό «**M**» στη μία όψη του δισκίου και «**O4**» στην άλλη όψη του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

1. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία της olmesartan medoxomil είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αυτή τη δόση, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί στη βέλτιστη δόση των 20 mg μία φορά την ημέρα. Εάν απαιτείται επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δόση της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί μέχρι το μέγιστο των 40 mg την ημέρα ή να προστεθεί θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Το αντιυπερτασικό 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.

*Υπερήλικες (65 ετών και άνω)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε υπερήλικες (βλ. παρακάτω για συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία). Εάν χρειάζεται προοδευτική αύξηση της δόσης στη μέγιστη των 40 mg ημερησίως, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

*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 < 20 mL/λεπτό) δεν συνιστάται, καθώς υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2.).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μία αρχική δόση των 10 mg olmesartan medoxomil εφάπαξ ημερησίως και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg εφάπαξ ημερησίως. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που ήδη λαμβάνουν διουρητικά και/ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει εμπειρία με την olmesartan medoxomil σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε 4.4 και 5.2).

Η olmesartan medoxomil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Olmesartan / Mylan δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους μέχρι 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης:

Για την καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία, συνιστάται η λήψη των δισκίων Olmesartan / Mylan περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, συνοδεία ή όχι τροφής, για παράδειγμα την ώρα του πρωινού. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. με ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο δεν θα πρέπει να μασάται.

1. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1).

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

Απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση του Olmesartan / Mylan με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

1. Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 της 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 παρόμοιων επιδράσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Νεφραγγειακή υπέρταση:

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

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν η olmesartan medoxomil χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και των επιπέδων της κρεατινίνης. Η χρήση olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2.). Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης της olmesartan medoxomil σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στο τελικό στάδιο (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 12 mL/min).

Ηπατική **δυσλειτουργία**:

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και γι' αυτό η χρήση της olmesartan medoxomil δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 για συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία).

Υπερκαλιαιμία:

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

Ο κίνδυνος, ο οποίος μπορεί να έχει μοιραία κατάληξη, είναι αυξημένος στους υπερήλικες, στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και στους διαβητικούς ασθενείς, στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου και/ή σε ασθενείς με συντρέχουσες καταστάσεις.

Πριν αποφασιστεί η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, θα πρέπει να εκτιμηθεί ο λόγος οφέλους-κινδύνου και να ληφθούν υπόψη και άλλες εναλλακτικές θεραπείες.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

* Ο διαβήτης, η νεφρική δυσλειτουργία, η ηλικία (> 70 έτη)
* Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και/ή συμπληρώματα καλίου. Μερικά φάρμακα ή φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία: υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη
* Συντρέχουσες καταστάσεις, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία ανεπάρκεια καρδιακής αντιρρόπησης, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αιφνίδια επιδείνωση της κατάστασης των νεφρών (π.χ. λοιμώδη νοσήματα), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου στο ορό στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Λίθιο:

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, ο συνδυασμός λιθίου και olmesartan medoxomil δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 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 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 των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, η αντιυπερτασική δράση της olmesartan medoxomil είναι κάπως μικρότερη στους ασθενείς της μαύρης φυλής από ότι στους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της μαύρης φυλής.

**Κύηση:**

Δε θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση, εκτός και αν κρίνεται απαραίτητη η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Εάν διαγνωστεί κύηση, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν ενδείκνυται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

**Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (RAAS):**

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων

αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. 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 λειτουργίας,

των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Άλλα:

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Επιδράσεις 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, υποκατάστατων άλατος 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. παράγραφο 4.4). Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.

Άλλες αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές:

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της olmesartan medoxomil μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμήτων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):

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

Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς επίσης και τακτική ενυδάτωση του ασθενή.

Επιπλέον ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ προκαλώντας μερική απώλεια της αποτελεσματικότητάς τους.

Άλλες ενώσεις:

Μετά από θεραπεία με αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου και μαγνησίου) παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της olmesartan. Συγχορήγηση βαρφαρίνης και διγοξίνης δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της olmesartan.

Επιδράσεις οlmesartan medoxomil σε άλλα φάρμακα:

Λίθιο:

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση της συγκέντρωσης του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός olmesartan medoxomil και λιθίου (βλ. 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, αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου και μαγνησίου), υδροχλωροθειαζίδη και πραβαστατίνη.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις και ειδικά η olmesartan medoxomil δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

H olmesartan δεν είχε κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση in vitro στα ένζυμα του ανθρώπινου Ρ450-κυτοχρώματος 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3Α4 και είχε ελάχιστη ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη δραστικότητα του κυτοχρώματος Ρ450 των επίμυων.

Επομένως, in vivo μελέτες αλληλεπίδρασης με γνωστούς αναστολείς και επαγωγείς του ενζυμικού κυτοχρώματος Ρ450 δεν έχουν διεξαχθεί και δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της olmesartan και φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ανωτέρω αναφερόμενα ένζυμα του κυτοχρώματος Ρ450.

1. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

**Γονιμότητα**

Μελέτες στα ζώα δεν έδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

**Εγκυμοσύνη**

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ, αντίστοιχοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός από την περίπτωση όπου η συνεχιζόμενη θεραπεία με Αποκλειστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

**Θηλασμός**

Η olmesartan αποβάλλεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση της olmesartan medoxomil κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η χρήση της olmesartan medoxomil δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

1. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Olmesartan / Mylan έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί περιστασιακά να εμφανιστούν ζάλη ή κόπωση, τα οποία μπορεί να ελαττώσουν την ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με το Olmesartan / Mylan είναι κεφαλαλγία, (7,7%), συμπτώματα όπως της γρίπης (4,0%) και ζάλη (3,7%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που σχετίστηκε σαφώς με τη θεραπεία ήταν η ζάλη (επίπτωση 2,5% με την olmesartan medoxomil και 0,9% με το εικονικό φάρμακο).

Η επίπτωση ήταν επίσης λίγο υψηλότερη με την olmesartan medoxomil σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για την υπερτριγλυκεριδαιμία (2,0% έναντι 1,1%) και για την αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση (1,3% έναντι 0,7%).

**Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το Olmesartan / Mylan από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι ορισμοί για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισής τους: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Κατηγορία/Οργανικό σύστημα MedDRA*** | ***Ανεπιθύμητες ενέργειες*** | ***Συχνότητα*** |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Θρομβοπενία | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αναφυλακτική αντίδραση | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπερτριγλυκεριδαιμία | Συχνές |
| Υπερουριχαιμία | Συχνές |
| Υπερκαλιαιμία | Σπάνιες |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη | Συχνές |
| Κεφαλαλγία | Συχνές |
| Διαταραχές του ωτός και του 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 |
| Κοιλιακό άλγος | Συχνές |
| Ναυτία | Συχνές |
| Δυσπεψία | Συχνές |
| Έμετος | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα | Όχι συχνές |
| Αλλεργική δερματίτιδα | Όχι συχνές |
| Κνίδωση | Όχι συχνές |
| Εξάνθημα | Όχι συχνές |
| Κνησμός | Όχι συχνές |
| Αγγειοοίδημα | Σπάνιες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθρίτιδα | Συχνές |
| Οσφυαλγία | Συχνές |
| Σκελετικό άλγος | Συχνές |
| Μυαλγία | Όχι συχνές |
| Μυϊκός σπασμός | Σπάνιες |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Αιματουρία | Συχνές |
| Ουρολοίμωξη | Συχνές |
| Οξεία νεφρική ανεπάρκεια | Σπάνιες |
| Νεφρική ανεπάρκεια | Σπάνιες |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Άλγος | Συχνές |
| Θωρακικό άλγος | Συχνές |
| Περιφερικό οίδημα | Συχνές |
| Συμπτώματα όπως της γρίπης | Συχνές |
| Κόπωση | Συχνές |
| Οίδημα προσώπου | Όχι συχνές |
| Εξασθένηση | Όχι συχνές |
| Κακουχία | Όχι συχνές |
| Λήθαργος | Σπάνιες |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα | Συχνές |
| Αυξημένη ουρία αίματος | Συχνές |
| Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος | Συχνές |
| Αυξημένη κρεατινίνη αίματος | Σπάνιες |

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομυόλυσης χρονικά συσχετιζόμενα με τη λήψη ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Στους υπερήλικες η συχνότητα της υπότασης αυξάνεται ελαφρώς από σπάνια σε όχι συχνή.

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: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

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 τη δυνατότητα απομάκρυνσης της olmesartan με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ, απλοί.

Κωδικός ATC: C09C A 08.

**Μηχανισμός δράσης / Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

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

Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι η πρωτογενής αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης μέσω του τύπου 1 (ΑΤ1) υποδοχέων.

**Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια**

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

Η χορήγηση olmesartan medoxomil μία φορά την ημέρα παρέχει αποτελεσματική και ομαλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, για όλο το 24ωρο. Η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ημερησίως επιφέρει την ίδια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όπως και η χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δοσολογίας διηρεμένης 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 αρτηριακής πίεσης παρατηρείται ήδη μετά από 2 εβδομάδες 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.

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 ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξάχθηκε 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 μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, 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 ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχεών αγγειοτασίνης ΙΙ 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 μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η olmesartan medoxomil είναι 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 (Cmax) της olmesartan στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 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 στη φαρμακοκινητική της olmesartan που να σχετίζονται με το φύλο.

Η ολμεσαρτάνη 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).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι τυπικά 1,3 L/h (CV 19%) και είναι σχετικά μικρή συγκρινόμενη με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 L/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. Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της olmesartan απεκκρίνεται μέσω της χολής, δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της olmesartan ποικίλλει μεταξύ 10 και 15 ωρών μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος 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 (ηλικίας 65 ετών και άνω):*

Στους υπερτασικούς ασθενείς, η AUC στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 35% στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 - 75 ετών) και κατά περίπου 44% στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) συγκριτικά με την ομάδα νεότερων ασθενών. Αυτό μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τη μέση μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Ηπατική *δυσλειτουργία*:

Μετά από εφάπαξ χορήγηση olmesartan από το στόμα, οι τιμές της AUC ήταν 6% και 65% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, από ότι σε υγιή άτομα της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Το αδέσμευτο κλάσμα της olmesartan 2 ώρες μετά από τη δόση σε υγιείς εθελοντές, και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν 0,26%, 0,34% και 0,41%, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η μέση AUC της olmesartan ήταν πάλι περίπου 65% υψηλότερη από ότι σε αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι μέσες τιμές Cmax της olmesartan ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιείς εθελοντές. Η olmesartan medoxomil δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 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 ΜΕΑ: 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 την ταυτόχρονη 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 πολύ υψηλές δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Τα συνολικά αποτελέσματα εμπεριστατωμένων δοκιμών γονοτοξικότητας υποδηλώνουν ότι η olmesartan είναι πολύ απίθανο να προκαλεί γονοτοξικές αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η olmesartan medoxomil δεν ήταν καρκινογόνος, ούτε στους αρουραίους μετά από μελέτες 2 ετών, ούτε στους ποντικούς 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 των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η επιβίωση των απογόνων 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 κυοφορούντα κουνέλια από ότι σε κυοφορούντες αρουραίους, ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαννιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές, άνυδρο

Μαγνήσιο στεατικό

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη του δισκίου:

Υπρομελλόζη 6 cP

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Τάλκης

1. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

1. Διάρκεια ζωής

10 mg: 18 μήνες.

20 και 40 mg: 24 μήνες.

Φιάλη HDPE: Μετά το πρώτο άνοιγμα χρησιμοποιήσατε εντός 100 ημερών.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

1. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) με επίστρωση πολυαμιδίου / αλουμινίου / πολυβινυλοχλωριδίου / αλουμινίου: 14, 28, 30, (50 x 1), 56, 90 & 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) (20 mg μόνο): 98 & 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δικαιούχος Προϊόντος και Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:** Mylan S.A.S., 117 allee des Parcs, 69 800 Saint Priest, France

**Τοπικός αντιπρόσωπος:** Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λ. Βουλιαγμένης 577Α, 164 51 Αργυρούπολη, Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

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

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>