

1. IME ZDRAVILA

Medoksomilolmesartanat Sandoz 10 mg filmsko obložene tablete
Medoksomilolmesartanat Sandoz 20 mg filmsko obložene tablete
Medoksomilolmesartanat Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Medoksomilolmesartanat Sandoz 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg medoksomilolmesartanata.
Pomožna snov: Vsebuje 55,525 mg laktoze monohidrat.

Medoksomilolmesartanat Sandoz 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata.
Pomožna snov: Vsebuje 47,250 mg laktoze monohidrat.

Medoksomilolmesartanat Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata.
Pomožna snov: Vsebuje 94,500 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Medoksomilolmesartanat Sandoz 10 mg filmsko obložene tablete
bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z napisom '10' na eni strani.

Medoksomilolmesartanat Sandoz 20 mg filmsko obložene tablete
bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z napisom '20' na eni strani.

Medoksomilolmesartanat Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete
bela, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z napisom '40' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek medoksomilolmesartanata je 10 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, pri katerih s tem odmerkom ne dosežemo zadovoljive kontrole krvnega tlaka, lahko odmerek zvišamo na 20 mg enkrat na dan. Če je potrebno še dodatno znižanje krvnega tlaka, lahko odmerek medoksomilolmesartanata zvišamo na največ 40 mg na dan oziroma uvedemo dodatno terapijo s hidroklorotiazidi.

Antihipertenzivni učinek medoksomilolmesartanata je v precejšnji meri dosežen v 2 tednih od uvedbe zdravljenja, najvišje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo približno 8 tednov po začetku zdravljenja. To je treba upoštevati, kadar razmišljamo o spremembi načina odmerjanja pri katerem koli bolniku.

Za čim boljši učinek zdravljenja je priporočljivo, da bolnik zdravilo Medoksomilolmesartanat Sandoz vzame vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje, na primer pri zajtrku.

Starejši bolniki

Prilagajanje začetnega odmerka pri starejših bolnikih običajno ni potrebno (glejte v nadaljevanju: priporočeno odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic). Če je potrebna titracija dnevnega odmerka na 40 mg, je treba skrbno nadzorovati krvni tlak.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zaradi pomanjkanja izkušenj z visokimi odmerki pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 20–60 ml/min) je pri tej populaciji bolnikov najvišji dovoljeni odmerek 20 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan. Izkušnje z uporabo medoksomilolmesartanata pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) so omejene, zato uporaba tega zdravila pri tej populaciji bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4, 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Prilagajanje priporočenih odmerkov pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter ni potrebno. Priporočen začetni odmerek pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter je 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan, najvišji odmerek pa ne sme preseči 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ki že prejemajo diuretike in/ali druga antihipertenzijska zdravila, je priporočljivo skrbno spremljati vrednosti krvnega tlaka ter delovanje ledvic. Izkušenj z medoksomilolmesartanatom pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni, zato uporaba tega zdravila pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravila medoksomilolmesartanat ne smemo uporabljati pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Medoksomilolmesartanat Sandoz ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli drugo sestavino zdravila (glejte poglavje 6.1)
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

- Biliarna obstrukcija (glejte poglavje 5.2)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali zmanjšano količino natrija, na primer pri tistih, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, dieto z omejenim vnosom soli, imajo drisko ali bruhanje, lahko zlasti po prvem odmerku pride do simptomatske hipotenzije. Takšna stanja je treba odpraviti pred uvedbo zdravljenja z medoksomilolmesartanatom.

Druga stanja, ki spodbujajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali obstoječo boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povezali z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligourijo ali, redkeje, z akutno ledvično odpovedjo. Možnosti podobnih učinkov z antagonisti receptorjev angiotenzina II ne moremo izključiti.

Renovaskularna hipertenzija

Druge zdravilne učinkovine, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, zvišajo tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar uporabljamo medoksomilolmesartanat pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, priporočljivo občasno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v krvi. Uporaba medoksomilolmesartanata ni priporočljiva pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 20 ml/min) (glejte poglavji 4.2, 5.2). Izkušenj z dajanjem medoksomilolmesartanata bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ali bolnikom s končno ledvično odpovedjo (tj. očistek kreatinina < 12 ml/min) ni.

Okvara jeter

Izkušenj z medoksomilolmesartanatom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni, zato uporaba tega zdravila pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2 za priporočene odmerke pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter).

Hiperkaliemija

Uporaba zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko povzroči hiperkaliemijo.

Tveganje hiperkaliemije, ki je lahko usodna, je povečano pri starostnikih, pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in pri sladkornih bolnikih, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo vrednosti kalija, in/ali bolnikih s sočasnimi dogodki.

Pred uvedbo sočasnega zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti o drugih alternativah.

Glavni dejavniki tveganja za hiperkaliemijo so:

- Sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let)
- Kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in/ali dodatki kalija. Nekatera zdravila ali terapevtske skupine zdravil lahko izzovejo hiperkaliemijo: nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci COKS-2), heparin, imunosupresivi kot ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim).
- Sočasni dogodki/stanja, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metaboalna acidoza, poslabšanje delovanja ledvic, nenadno poslabšanje delovanja ledvic (npr. okužbe), celična liza (npr. akutna ishemijska uda, rhabdomioliza, daljša poškodba).

Pri rizičnih bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje serumskih vrednosti kalija (glejte poglavje 4.5).

Litij

Kot pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II sočasna uporaba litija in medoksomilolmesartanata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke; obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne in mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba medoksomilolmesartanata pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Etnične razlike

Kot pri vseh drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II je antihipertenzivni učinek medoksomilolmesartanata nekoliko manjši pri pripadnikih črne rase kot pri pripadnikih drugih ras, najverjetneje zaradi večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri pripadnikih črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonistami angiotenzina II ne smemo uvesti med nosečnostjo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo preiti na alternativne oblike antihipertenzivnega zdravljenja, ki so se izkazale kot varne za uporabo med nosečnostjo, razen če nadaljevanje zdravljenja z antagonistami angiotenzina II ni nujno potrebno. Ko potrdimo nosečnost, je treba zdravljenje z antagonistami receptorjev angiotenzina II nemudoma prekiniti in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Drugo

Kot pri vseh zdravilih za obvladovanje visokega krvnega tlaka lahko čezmeren padec visokega krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično možgansko-žilno boleznijo vodi v miokardni infarkt ali kap.

Posebno opozorilo v zvezi z nekaterimi sestavinami zdravila

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Glede na izkušnje z uporabo drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dopolni kalija ali nadomestkov soli in drugih zdravil, ki lahko zvišajo serumske ravni kalija (npr. heparin), povzroči zvišanje ravni serumskega kalija (glejte poglavje 4.4). Zato taka sočasna uporaba ni priporočljiva.

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenzivni učinek medoksomilolmesartanata.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Ob sočasni uporabi NSAID (vključno z acetilsalicilno kislino pri odmerkih > 3 g/dan ter zaviralci COX-2) in antagonistov receptorjev angiotenzina II lahko pride do zmanjšanja glomerularne filtracije. Sočasna uporaba antagonistih receptorjev angiotenzina II in NSAID lahko povzroči povečano tveganje za akutno ledvično odpoved. Na začetku zdravljenja je potrebno redno nadzorovati delovanje ledvic, bolniki pa morajo biti zadostno hidrirani. Sočasna uporaba lahko tudi zmanjša antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II, kar deloma oslabi njihov učinek.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II so poročali o povratnem zvišanju koncentracij serumskega litija in toksičnosti, zato kombinirana uporaba medoksomilolmesartanata in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nujno potrebna, je priporočljivo skrbno spremljanje serumskih ravni litija.

Druge spojine

Spojine, ki so jih preučevali v kliničnih študijah pri zdravih prostovoljcih, vključujejo varfarin, digoksin, antacid (magnezij-aluminijev hidroksid), hidroklorotiazid in pravastatin. Klinično pomembnih interakcij niso ugotovili in zlasti medoksomilolmesartanat ni imel pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina ali farmakokinetiko digoksina.

Po podatkih *in vitro* študij pri človeku olmesartan ni imel klinično pomembnega zaviralnega vpliva na encime citokroma P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4, pri podganah pa ni imel induktivnega učinka na dejavnost citokroma P450 oziroma je bil le-ta minimalen. Zato *in vivo* študije interakcij zaradi zaviranja ali indukcije encimov citokroma P450 niso bile izvedene, prav tako ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med olmesartanom in zdravili, katerih presnova je odvisna od encimov citokroma P450.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi v zvezi s tveganjem za teratogenost po izpostavljenosti antagonistom receptorja angiotenzina v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni; kljub temu ne moremo izključiti manjšega povečanja tega tveganja. Čeprav ni kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja ob uporabi zaviralcev receptorjev angiotenzina II, lahko obstajajo podobna tveganja za ta razred zdravilnih učinkovin. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo preiti na alternativne antihipertenzivne oblike zdravljenja, ki so se izkazale kot varne za uporabo med nosečnostjo, razen če je nadaljevanje zdravljenja z zaviralci receptorjev angiotenzina nujno potrebno. Ko potrdimo nosečnost, je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II nemudoma prekiniti in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju pri človeku povzroči fetotoksičnost (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija).

Če pride do izpostavljenosti zaviralcem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje, se priporoča ultrazvočni pregled lobanje ter delovanja ledvic.

Pri otrocih, katerih matere so jemale zaviralce receptorjev angiotenzina, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Pri podganah se olmesartan izloča v mleko doječih samic, ni pa znano, ali se olmesartan tudi pri človeku izloča v mleko doječih mater. Zaradi pomanjkanja informacij v zvezi z uporabo olmesartana med dojenjem njegova uporaba v tem obdobju ni priporočljiva. Doječim materam se svetuje alternativno zdravljenje z boljšim varnostnim profilom med dojenjem, še zlasti, kadar dojijo novorojenca ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskave o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bile izvedene. Kljub temu je treba upoštevati možnost, da se lahko med zdravljenjem hipertenzije občasno pojavita omotičnost in utrujenost, kar lahko vpliva na reakcijske sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$);

Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Občasni ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

Redki ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);

Zelo redki ($< 1/10,000$), neznano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	Hiperkaliemija
Bolezni živčevja	Omotičnost, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Srbečica, eksantem, izpuščaj Alergijska stanja, kot so angionevrotski edem, alergijski dermatitis, edem obraza in koprivnica
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mišični krči, mialgija
Bolezni sečil	Akutna levična odpoved in ledvična insuficienca (glejte tudi razdelek Preiskave)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenična stanja, kot je astenija, utrujenost, letargija, slabo počutje
Preiskave	Nenormalni izvidi preiskav ledvične funkcije, npr. povišane vrednosti serumskega kreatinina in povišane vrednosti sečnine v krvi . Povišane vrednosti jetrnih encimov

Poročali so o posameznih primerih rabdomiolize v časovni povezavi z vnosom antagonistov receptorja angiotenzina II, vendar vzročna povezava ni bila ugotovljena.

Klinična preskušanja

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah samostojnega zdravljenja z medoksomilolmesartanatom, je bila celokupna incidenca z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov 42,4 odstotkov pri medoksomilolmesartanatu in 40,9 odstotkov pri placebu.

V s placebom nadzorovanih študijah samostojnega zdravljenja z medoksomilolmesartanatom je bil edini neželeni učinek, ki je bil nedvoumno povezan z zdravljenjem, omotičnost (2,5-odstotna incidenca pri medoksomilolmesartanatu in 0,9-odstotna pri placebu).

Pri dolgotrajnem (2-letnem) zdravljenju je znašala incidenca prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri medoksomilolmesartanatu v odmerku 10–20 mg enkrat na dan 3,7 odstotkov. O naslednjih neželenih učinkih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih z medoksomilolmesartanatom (vključno s preskušnji z aktivno učinkovino kot s placebom), ne glede na vzrok ali incidenco z ozirom na placebo. Navedeni so glede na telesne sisteme in razvrščeni glede na pogostnost pojavljanja po zgoraj opisanih kriterijih:

Bolezni živčevja

Pogosti: Omotičnost
Občasni: Vrtoglavica

Srčne bolezni

Redki: Hipotenzija
Občasni: Angina pectoris

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: Bronhitis, kašelj, faringitis, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: Bolečine v trebuhu, driska, prebavne težave, gastroenteritis, navzea

Bolezni kože in podkožja

Občasni: Izpuščaj

Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: Artritis, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh

Bolezni sečil

Pogosti: Hematurija, okužbe sečil

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Bolečine v prsnem košu, utrujenost, gripi podobni simptomi, periferni edem, bolečina

Preiskave

V s placebom nadzorovanih študijah samostojnega zdravljenja z medoksomilolmesartanatom je bila incidenca hipertrigliceridemije pri medoksomilolmesartanatu nekoliko višja kot pri placebo (2,0 % v primerjavi z 1,1 %) pogosteje so poročali tudi o zvišanih vrednostih kreatinin fosfokinaze (1,3 % v primerjavi z 0,7 %).

Pri vseh kliničnih preskušanjih z medoksomilolmesartanatom (vključno s preskušnji, ki niso bila nadzorovana s placebom), ne glede na vzrok ali pojavnost glede na placebo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z laboratorijskimi preiskavami:

Presnovne in prehranske bolezni

Pogosti: Zvišane vrednosti kreatinin fosfokinaze, hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Redki: Hiperkaliemija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: Zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših bolnikih je pogostnost hipotenzije nekoliko zvišana (z redke na občasno).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prekomernem odmerjanju pri človeku je na voljo le malo podatkov. Najverjetnejša posledica prevelikega odmerjanja je hipotenzija. Če pride do prekomernega odmerjanja, je treba bolnika skrbno spremljati, zdravljenje pa naj bo simptomatsko in podporno.

Ni znano, ali se olmesartan lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, navadni

Oznaka ATC: C09CA08.

Medoksomilolmesartanat je močan, peroralno učinkovit, selektiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tip AT₁). Pričakovano zavre vsakršno delovanje angiotenzina II, preko receptorja AT₁, ne glede na vir ali pot sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizem receptorjev angiotenzina II (AT₁) povzroči od odmerka odvisen porast plazemskih ravni renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter upad plazemskih koncentracij aldosterona.

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in je pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Deluje preko receptorja tipa 1 (AT₁).

Pri bolnikih s hipertenzijo povzroči medoksomilolmesartanat od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. V kliničnih študijah po prvem odmerku ni prišlo do hipotenzije, prav tako med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do tahiflaksije niti do povratne hipertenzije po prenehanju zdravljenja.

Medoksomilolmesartanat, odmerjan enkrat na dan, zagotavlja učinkovito znižanje krvnega tlaka, ki se vzdržuje skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Odmerjanje enkrat na dan je povzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje dvakrat na dan pri enakem skupnem dnevnem odmerku.

Z nadaljevanjem zdravljenja pride do največjega znižanja krvnega tlaka v 8 tednih po začetku zdravljenja, čeprav pomembno znižanje opazimo že po dveh tednih. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je antihipertenzijski učinek aditiven in bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašajo.

Učinek olmesartana na umrljivost in obolevnost še ni znan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Medoksomilolmesartanat je predzdravilo. S pomočjo esteraz v črevesni sluznici in portalnega krvnega obtoka se med absorpcijo iz prebavil hitro pretvori v farmakološko aktivni presnovek, olmesartan.

V plazmi ali izločkih niso zaznali nespremenjenega medoksomilolmesartanata ali nespremenjeni del stranske verige medoksomila. Povprečna absolutna biološka uporabnost

olmesartana po zaužitju peroralne odmerne oblike zdravila je 25,6 %.

Povprečne najvišje serumske koncentracije (C_{max}) olmesartana so dosežene v približno 2 urah po zaužitju tablete medoksomilolmesartanata, plazemske koncentracije olmesartana se zvišujejo približno linearno z zviševanjem posameznih peroralnih odmerkov do približno 80 mg.

Hrana minimalno vpliva na biološko uporabnost olmesartana, zato lahko medoksomilolmesartanat dajemo s hrano ali brez nje.

Ne poročajo, da bi imel spol klinično pomemben vpliv na farmakokinetiko olmesartana.

Olmesaratan se v velikem obsegu veže na plazemske beljakovine (99,7 %), vendar pa je verjetnost klinično pomembnih interakcij med olmesartanom in drugimi sočasno uporabljenimi zdravili z visoko vezavo na beljakovine, ki se kažejo kot izrinjanje zdravila, pretežno vezanega na beljakovine, majhna (kot potrjuje pomanjkanje klinično pomembne interakcije med medoksomilolmesartanatom in varfarinom). Vežava olmesartana na krvne celice je zanemarljiva. Povprečni volumen porazdelitve po intravenskem odmerjanju je majhen (16–29 l).

Presnova in izločanje

Skupni plazemski očistek je bil navadno 1,3 l/h (koeficient variacije 19 %) in je bil v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom relativno počasen (ca 90 l/h). Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka medoksomilolmesartanata, označenega s C14, se je 10–16 % radioaktivnega odmerka izločilo v urin (večina v 24 urah po zaužitju zdravila) preostanek radioaktivnosti najdemo v blatu. Glede na sistemsko uporabnost, ki znaša 25,6 %, je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan izloči tako preko ledvic (ca 40 %) kot preko hepatobiliarnega sistema (ca 60 %). Vsa izmerjena radioaktivnost je bila prepoznana kot olmesartan. Drugih pomembnih presnovkov niso odkrili. Enterohepatični obtok olmesartana je minimalen. Ker se velik del olmesartana izloča preko biliarne poti, je njegova uporaba pri bolnikih z biliarno obstrukcijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Končni razpolovni čas izločanja olmesartana je po večkratnem dajanju peroralnih odmerkov znašal med 10 in 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po prvih nekaj odmerkih. Po večkratnem odmerjanju po 14 dneh ni bilo opaziti nadaljnega kopičenja. Ledvični očistek je znašal približno 0,5–0,7 l/h in je bil neodvisen od odmerka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih s hipertenzijo se je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših bolnikih (65–75 let) zvišala za približno 35 %, pri zelo starih (75 let) pa za približno 44 % v primerjavi z mlajšimi bolniki. To je lahko vsaj deloma povezano s povprečnim zmanjšanjem delovanja ledvic pri tej skupini bolnikov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro zvišala za 62 %, 82 % oziroma 179 %, v

primerjavi z zdravimi osebami v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2, 4.4).

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerjanju so bile AUC vrednosti olmesartana pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter 6 % oziroma 65 % višje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Nevezana frakcija olmesartana je bila 2 uri po zaužitju odmerka pri zdravih osebah, pri bolnikih z blago okvaro jeter ter pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 0,26 %, 0,34 % in 0,41 %. Po večkratnem odmerjanju pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila povprečna AUC olmesartana ponovno približno 65 % višja kot pri zdravih osebah. Povprečne C_{maks} vrednosti olmesartana so bile pri bolnikih z okvaro jeter podobne kot pri zdravih osebah. Medoksomilolmesartanat niso ocenjevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2, 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti na podganah in psih je medoksomilolmesartanat izkazal podobne učinke kot drugi antagonisti receptorjev AT_1 in zaviralci ACE: zvišane koncentracije sečnine (BUN) in kreatinina v krvi (zaradi funkcionalnih sprememb ledvic, ki so posledica zaviranja receptorjev AT_1); zmanjšanje srčne mase; zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); histološki znaki okvare ledvic (regenerativne lezije ledvičnega epitelijskega tkiva, zadebelitev bazalne membrane, dilatacija tubulov). Neželene vplive, ki so bili posledica farmakoloških učinkov medoksomilolmesartanata, so opazili tudi v predkliničnih preskušanjih na drugih antagonistih receptorjev AT_1 in zaviralcih ACE; zmanjšati jih je mogoče s sočasnim dajanjem peroralne oblike natrijevega klorida.

Tako pri podganah kot pri psih so opazili povečano aktivnost plazemskega renina in hipertrofijo/hiperplazijo jukstaglomerularnih celic ledvic. Te spremembe, ki predstavljajo značilen učinek zaviralcev ACE in drugih antagonistov receptorjev AT_1 , naj ne bi imele posebnega kliničnega pomena.

Kot drugi antagonisti receptorjev AT_1 je bil tudi medoksomilolmesartanat v študijah povezan s povečano pojavnostjo lomljenja kromosomov v celičnih kulturah *in vitro*. V več študijah *in vivo* ob uporabi zelo visokih peroralnih odmerkov medoksomilolmesartanata do 2000 mg/kg tozadevnih učinkov niso opazili. Celokupni podatki obsežnega testiranja genotoksičnosti kažejo, da je verjetnost genotoksičnih učinkov v pogojih klinične uporabe olmesartana zelo majhna.

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših. Kancerogenega potenciala niso zasledili.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah medoksomilolmesartanat ni vplival na plodnost, prav tako ni bilo dokazov o teratogenosti. Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II je bilo preživetje potomcev po izpostavljenosti medoksomilolmesartanatu manjše. Pri brejih samicah, ki so prejemale medoksomilolmesartanat v pozni brejosti, in doječih samicah so opazili razširitev ledvičnega meha. Tako kot druga antihipertenzivna zdravila je bil tudi medoksomilolmesartanat bolj toksičen za breje kunce kot za breje podgane, vendar pa fetotoksičnosti niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
delno substituirana hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
stearinska kislina

Obloga:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omoti s po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 280 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Medoksomilolmesartanat Sandoz 10 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1503/10

Medoksomilolmesartanat Sandoz 20 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1504/10

Medoksomilolmesartanat Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1505/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

4. 8. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 3. 2010