

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Olimestra 10 mg filmom obložene tablete
Olimestra 20 mg filmom obložene tablete
Olimestra 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olimestra 10 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg olmesartanmedoksomila.

Olimestra 20 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila.

Olimestra 40 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartanmedoksomila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

10 mg

Svaka tableta sadrži 57,50 mg laktoza hidrata.

20 mg

Svaka tableta sadrži 115,00 mg laktoza hidrata.

40 mg

Svaka tableta sadrži 230,00 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

10 mg: bijele, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S1 na jednoj strani tablete; promjer tablete: 6,5 mm, debljine 2,4 mm – 3,4 mm.

20 mg: bijele, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S2 na jednoj strani tablete; promjer tablete: 8 mm, debljine 3,4 mm – 4,5 mm.

40 mg: bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S3 na jednoj strani tablete; dimenzije tablete: 13x8 mm, debljina 4,3 mm – 5,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Liječenje hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza olmesartanmedoksomila je 10 mg jednom dnevno. U bolesnika čiji se krvni tlak ne može odgovarajuće kontrolirati u ovoj dozi, doza olmesartanmedoksomila se može povećati na 20 mg jednom dnevno, kao optimalna doza. Ako je neophodno dodatno smanjenje krvnog tlaka, doza olmesartanmedoksomila se može povećati na maksimalnih 40 mg dnevno ili se može dodati terapija hidroklorotiazidom.

Antihipertenzivni učinak olmesartanmedoksomila je u značajnoj mjeri prisutan unutar 2 tjedna od započinjanja terapije i maksimalan je oko 8 tjedana nakon početka terapije. To se mora imati u vidu kada se razmatra promjena režima doziranja za bilo kojeg bolesnika.

Starije osobe (u dobi od 65 godina ili stariji)

Općenito nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba (vidjeti ispod preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega). Ako je neophodno povećavanje doze do maksimalnih 40 mg dnevno, mora se pažljivo nadzirati krvni tlak.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Maksimalna doza u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 20 – 60 ml/min) je 20 mg olmesartanmedoksomila jednom dnevno, uslijed ograničenog iskustva s višim dozama u ovoj skupini bolesnika. Primjena olmesartanmedoksomila u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) se ne preporučuje, jer postoji samo ograničeno iskustvo u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doza u bolesnika sa blagim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se početna doza od 10 mg olmesartanmedoksomila jednom dnevno, a maksimalna doza ne smije prijeći 20 mg jednom dnevno. Savjetuje se pažljivo nadziranje krvnog tlaka i funkcije bubrega u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a koji već primaju diuretike i/ili druge antihipertenzivne lijekove. Nema iskustava s olmesartanmedoksomilom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, te se zbog toga ne preporučuje primjena u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Olmesartanmedoksomil se ne smije koristiti u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do manje od 18 godina

Preporučena početna doza olmesartanmedoksomila za djecu u dobi od 6 do manje od 18 godina je 10 mg olmesartanmedoksomila jednom dnevno. U djece u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran u toj dozi, doza olmesartanmedoksomila se može povisiti na 20 mg jednom dnevno. Ako je potrebno dodatno snižavanje krvnog tlaka, za djecu težine > 35 kg, doza olmesartanmedoksomila se može povisiti na maksimalno 40 mg. Za djecu težine < 35 kg, dnevna doza ne smije prijeći 20 mg.

Druga pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost olmesartanmedoksomila u djece u dobi od 1 do 5 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Olmesarantmedoksomil se ne smije koristiti u djece mlađe od 1 godine starosti zbog sigurnosnih razloga i nedostatka podataka u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Da bi se pomoglo bolesnicima u boljem pridržavanju terapije, preporučuje se da se tablete lijeka Olimestra uzimaju u približno isto vrijeme svakog dana, s ili bez hrane, primjerice u vrijeme doručka. Tableta treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Tablete se moraju progutati cijele, bez žvakanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Bilijarna opstrukcija (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena Olimestre s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena:

Simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatremijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja se moraju popraviti prije primjene olmesartanmedoksomila.

Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava:

U bolesnika u kojih krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje drugim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega. Mogućnost sličnih učinaka ne može se isključiti ni sa antagonistima receptora angiotenzina II.

Renovaskularna hipertenzija:

Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega:

Kada se olmesartanmedoksomil primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički nadzirati serumske razine kalija i kreatinina. Primjena olmesartanmedoksomila se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Nema iskustava s primjenom olmesartanmedoksomila u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg ili u bolesnika s terminalnim stadijem oštećenja funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina $< 12 \text{ ml/min}$).

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući olmesartanmedoksomil (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu olmesartanmedoksomila i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Oštećenje funkcije jetre:

Budući da nema iskustava s bolesnicima koji imaju teško oštećenje funkcije jetre, primjena olmesartanmedoksomila se ne preporučuje u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre).

Hiperkalemija:

Primjena lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav može uzrokovati hiperkalemiju.

Taj rizik, koji može biti i fatalan, povećan je u starijih osoba, u bolesnika s insuficijencijom bubrega i u bolesnika s šećernom bolesti, u bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu

povećati razinu kalija i/ili u bolesnika u kojih se javljaju prateći događaji.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, mora se procijeniti odnos između rizika i koristi i razmotriti druge mogućnosti.

Smatra se da su glavni čimbenici rizika za hiperkalemiju sljedeći:

- Šećerna bolest, oštećenje funkcije bubrega, dob (> 70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i/ili sa dodacima kalija. Neki lijekovi ili terapijske skupine lijekova mogu izazvati hiperkalemiju: zamjene za sol koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući selektivne inhibitore COX-2), heparin, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim.
- Pojava pratećih događaja, posebice dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija udova, rabdomioliza, produžena trauma).

Preporučuje se pažljivo nadziranje kalija u serumu u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij:

Kao i kod drugih antagonista receptora angiotenzina II, kombinacija litija i olmesartanmedoksomila se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska; opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika koji boluju od stenoze aortalnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofičnekardiomiopatije.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje primjena olmesartanmedoksomila.

Enteropatija nalik na sprue:

U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je teški, kronični proljev sa značajnim gubitkom tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju olmesartan nekoliko mjeseci do godina nakon uvođenja lijeka, koji je vjerojatno bio uzrokovan lokaliziranom zakašnjelom reakcijom preosjetljivosti. Intestinalna biopsija bolesnika često pokazuje atrofiju resica sluznice. Ako bolesnik razvije ove simptome tijekom liječenja olmesartanom, treba isključiti druge uzroke. Potrebno je razmotriti prekid primjene olmesartanmedoksomila u slučajevima u kojima nije identificiran nijedan drugi uzrok. U slučajevima kada su simptomi nestali i enteropatija nalik na sprue je potvrđena biopsijom, liječenje olmesartanmedoksomilom ne smije se ponovo započinjati.

Etničke razlike:

Kao svi drugi antagonisti angiotenzina II i olmesartanmedoksomil je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zato što u crne hipertenzivne populacije prevladava stanje niske razine renina.

Trudnoća:

Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRAs). Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te se mora, ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Ostalo:

Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo nadziranje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Olimestra sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

Nije poznato jesu li interakcije u djece slične onima u odraslih.

Učinci drugih lijekova na olmesartanmedoksomil:

Nadomjestci kalija i diuretici koji štede kalij:

Na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija (vidjeti dio 4.4). Stoga se takva istodobna primjena ne preporučuje.

Drugi antihipertenzivni lijekovi:

Učinak na snižavanje krvnog tlaka olmesartanmedoksomila može se povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i):

NSAIL-i (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozama (> 3 g/dan) kao i COX-2 inhibitore) i antagonisti receptora angiotenzina II mogu djelovati sinergistički smanjujući glomerularnu filtraciju. Rizik istodobne primjene NSAIL-a i antagonista angiotenzina II je pojava akutnog zatajenja bubrega. Mora se preporučiti nadziranje funkcije bubrega na početku liječenja kao i redovita hidratacija bolesnika.

Osim toga, istodobno liječenje može smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II, što dovodi do djelomičnog smanjenja učinkovitosti.

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena sekvestranta žučne kiseline kolesevelamklorida smanjuje sistemsku izloženost i vršnu koncentraciju u plazmi olmesartana i smanjuje $t_{1/2}$. Primjenom olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida smanjuje se učinak interakcije između lijekova. Mora se razmotriti primjena olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 5.2).

Drugi spojevi:

Nakon liječenja antacidom (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid), primijećeno je umjereno smanjenje bioraspoloživosti olmesartana. Istodobna primjena varfarina i digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku olmesartana.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Učinci olmesartanmedoksomila na druge lijekove:

Litij:

Pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonistima angiotenzin II receptora zabilježeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i njegova toksičnost. Stoga se primjena olmesartanmedoksomila i litija u kombinaciji ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo nadzirati serumske razine litija.

Drugi spojevi:

Spojevi koji su ispitani u specifičnim kliničkim studijama na zdravim dobrovoljcima uključivali su varfarin, digoksin, antacid (magnezijev i aluminijev hidroksid), hidroklorotiazid i pravastatin. Nisu zapažene klinički značajne interakcije, a posebno, olmesartanmedoksomil nije imao značajan učinak na farmakokinetiku ili farmakodinamiku varfarina, kao niti na farmakokinetiku digoksina.

Olmesartan nije imao klinički značajne inhibitorne učinke *in vitro* na humane enzime citokrom P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 i imao je minimalni ili nikakav induktivni učinak na aktivnost citokroma P450 u štakora. Zbog toga nisu provedena ispitivanja interakcije *in vivo* s poznatim inhibitorima i induktorima enzima citokroma P450 i ne očekuju se klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih enzima citokroma P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA; engl. *Angiotensin II Receptor Inhibitors*) ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću se moraju prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, mora se započeti zamjenska terapija.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju). (Vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti AIIRA-ima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad majki koje su uzimale AIIRA-e se mora pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Olmesartan se izlučuje u mlijeko štakorica, ali nije poznato izlučuje li se u humano mlijeko. Budući da nisu dostupne informacije o primjeni lijeka Olimestra tijekom dojenja, Olimestra se tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje zamjensko liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Olimestra ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se ponekad javiti omaglica ili umor u bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može negativno utjecati na sposobnost reagiranja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Najčešće nuspojave zabilježene tijekom liječenja olmesartanmedoksomilom su glavobolja (7,7%), simptomi nalik gripi (4,0%) i omaglica (3,7%).

U placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije, jedina nuspojava lijeka koja je nedvosmisleno povezana s liječenjem bila je omaglica (2,5% incidencija za olmesartanmedoksomil i 0,9% za placebo).

Incidencija je također nešto veća na olmesartanmedoksomil u usporedbi s placebom za hipertrigliceridemiju (2,0% u odnosu na 1,1%) i za povišenu razinu kreatin fosfokinaze (1,3% u odnosu na 0,7%).

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave olmesartanmedoksomila iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet te spontanijh prijavljivanja sažete su u niže navedenoj tablici.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i poredane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktička reakcija	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipertrigliceridemija	Često
	Hiperuricemija	Često
	Hiperkalemija	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Manje često
Srčani poremećaji	Angina pectoris	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Bronhitis	Često
	Faringitis	Često
	Kašalj	Često
	Rinitis	Često
Poremećaji probavnog sustava	Gastroenteritis	Često
	Proljev	Često
	Bol u abdomenu	Često
	Mučnina	Često
	Dispepsija	Često
	Povraćanje	Manje često
	Intestinalni angioedem	Rijetko
	Enteropatija nalik na sprue (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Autoimuni hepatitis*	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Egzantem	Manje često

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
	Alergijski dermatitis	Manje često
	Urtikarija	Manje često
	Osip	Manje često
	Pruritus	Manje često
	Angioedem	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artritis	Često
	Bol u leđima	Često
	Bol u kostima	Često
	Mialgija	Manje često
	Mišićni grčevi	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hematurija	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko
	Insuficijencija bubrega	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol	Često
	Bol u prsištu	Često
	Periferni edem	Često
	Simptomi nalik gripi	Često
	Umor	Često
	Edem lica	Manje često
	Astenija	Manje često
	Malaksalost	Manje često
	Letargija	Rijetko
Pretrage	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Često
	Povišene vrijednosti ureje u krvi	Često
	Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	Često
	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Rijetko

*Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa s latencijom od nekoliko mjeseci do godina, a bili su reverzibilni nakon prestanka primjene olmesartana.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize, vremenski povezani s unosom blokatora receptora angiotenzina II.

Dodatne informacije o posebnoj populaciji

Učestalost hipotenzije se u starijih osoba blago povećala sa rijetko na manje često.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost olmesartanmedoksomila je nadzirana u 361 djeteta i adolescenta, u dobi od 1-17 godina, tijekom 2 klinička ispitivanja. Dok su priroda i težina nuspojava slični onima u odraslih, učestalost sljedećih nuspojava je viša u djece:

- Epistaksa je česta nuspojava u djece (tj. $\geq 1/100$ i $< 1/10$), koja nije zabilježena u odraslih.
- Tijekom 3-tjednog dvostruko slijepog ispitivanja u djece u dobi od 6 do 17 godina, koji su primali visoku dozu olmesartanmedoksomila, incidencija omaglice i glavobolje koja se pojavila tijekom liječenja se gotovo udvostručila.

Ukupni sigurnosni profil za olmesartanmedoksomil se u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje značajno u odnosu na sigurnosni profil u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Dostupni su samo ograničeni podaci vezani uz predoziranje u ljudi. Najvjerojatniji učinak predoziranja je hipotenzija. U slučaju predoziranja, bolesnika se mora pažljivo nadzirati i liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

Nema raspoloživih informacija o mogućnosti dijalize olmesartana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA08.

Mehanizam djelovanja/Farmakodinamički učinci

Olmesartanmedoksomil je potentan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT_1). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT_1 receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT_1) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I i II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi.

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i ima značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije putem receptora tipa 1 (AT_1).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U hipertenziji olmesartanmedoksomil uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze, tahifilakse tijekom dugotrajnog liječenja niti vraćanja hipertenzije nakon prekida terapije.

Doziranje jednom dnevno s olmesartanmedoksomilom omogućuje učinkovito i uravnoteženo smanjenje krvnog tlaka tijekom 24-satnog intervala doze. Doziranje jednom dnevno imalo je slično smanjenje krvnog tlaka kao i doziranje dva puta dnevno s istom ukupnom dnevnom dozom.

Uz kontinuirano liječenje, maksimalno smanjenje krvnog tlaka se postiže 8 tjedana nakon početka terapije, iako se značajan udio učinka na snižavanje krvnog tlaka može primijetiti već nakon 2 tjedna liječenja. Kada se koristi s hidroklortiazidom, smanjenje krvnog tlaka je aditivno, a istodobna primjena se dobro podnosi.

Učinak olmesartana na mortalitet i morbiditet još uvijek nije poznat.

U ispitivanju ROADMAP (ROADMAP; engl. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) se u 4447 bolesnika s šećernom bolesti tipa 2, normoalbuminurijom i najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika istraživalo može li liječenje olmesartanom odgoditi početak nastanka mikroalbuminurije. Tijekom medijana trajanja praćenja od 3,2 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge dodatne antihipertenzive, osim ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora.

Za primarni ishod ispitivanje je u korist olmesartana dokazalo značajno smanjenje rizika u vremenu prije nastupa mikroalbuminurije. Nakon korekcije razlika u krvnom tlaku, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2% (178 od 2160) bolesnika u skupini koja je dobivala olmesartan i 9,8% (210 od 2139) u skupini koja je dobivala placebo razvilo je mikroalbuminuriju.

Za sekundarne ishode, kardiovaskularni događaji zabilježeni su u 96 bolesnika (4,3%) liječenih olmesartanom i 94 bolesnika (4,2%) koji su dobivali placebo. Incidencija kardiovaskularnog mortaliteta bila je veća u skupini liječenoj olmesartanom u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo (15 bolesnika (0,7%) naspram 3 bolesnika (0,1%)), unatoč sličnim stopama za ne-smrtonosni moždani udar (14 bolesnika (0,6%) naspram 8 bolesnika (0,4%)), ne-smrtonosni infarkt miokarda (17 bolesnika (0,8%) naspram 26 bolesnika (1,2%)) i mortalitet koji nema kardiovaskularne uzroke (11 bolesnika (0,5%) naspram 12 bolesnika (0,5%)). Ukupni mortalitet kod primjene olmesartana brojčano je bio veći (26 bolesnika (1,2%) naspram 15 bolesnika (0,7%)), za što je uglavnom bio zaslužan veći broj smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

Ispitivanje ORIENT (ORIENT; engl. *Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) istraživalo je učinke olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode u 577 randomiziranih bolesnika Japanaca i Kineza sa šećernom bolesti tipa 2 s manifestnom nefropatijom. Tijekom medijana praćenja od 3,1 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge antihipertenzive, uključujući ACE inhibitore.

Primarni kompozitni ishod (vrijeme do prvog događaja udvostručenja kreatinina u serumu, bolesti bubrega u zadnjem stadiju, smrtni slučajevi od svih uzroka) javio se u 116 bolesnika u skupini liječenoj olmesartanom (41,1%) i 129 bolesnika u skupini koja je dobivala placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Kompozitni sekundarni kardiovaskularni ishod pojavio se u 40 bolesnika liječenih olmesartanom (14,2%) i 53 bolesnika koji su dobivali placebo (18,7%). Ovaj je kompozitni kardiovaskularni ishod uključivao smrt od kardiovaskularnih uzroka u 10 (3,5%) bolesnika koji su primali olmesartan naspram 3 (1,1%) onih koji su primali placebo, ukupni mortalitet u 19 (6,7%) naspram 20 (7,0%) bolesnika, ne-smrtonosni moždani udar kod 8 (2,8%) naspram 11 (3,9%) osoba i ne-smrtonosni infarkt miokarda u 3 (1,1%) naspram 7 (2,5%) osoba.

Dva velika randomizirana kontrolirana ispitivanja (ONTARGET; engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (VA NEPHRON-D; engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili sa šećernom bolesti tipa 2 koji su bili popraćeni dokazima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, ali zabilježeni su povećan rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati također su važni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se stoga ne smiju primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (ALTITUDE; engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje dizajnirano kako bi ispitalo korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 i kroničnom bolesti bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili objema bolestima.

Ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika pojave neželjenih ishoda. I smrt zbog kardiovaskularnih uzroka i moždani udar bili su brojčano češći u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su prijavljivani u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo.

Pedijatrijska populacija

Antihipertenzivni učinci olmesartanmedoksomila u pedijatrijskoj populaciji evaluirani su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 302 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 17 godina. Ispitivana populacija sastojala se od skupine u kojoj je svih 112 bolesnika bilo crne rase i skupine od 190 bolesnika miješanih rasa, uključujući 38 osoba crne rase. Etiologija hipertenzije bila je pretežno esencijalna hipertenzija (87% skupine s crnom rasom i 67% skupine s miješanim rasama). Bolesnici s tjelesnom težinom od 20 do < 35 kg randomizirani su na

primanje 2,5 mg (niska doza) ili 20 mg (visoka doza) olmesartanmedoksomila jednom dnevno, a bolesnici s težinom ≥ 35 kg bili su randomizirani su na primanje 5 mg (niska doza) ili 40 mg (visoka doza) olmesartanmedoksomila jednom dnevno. Olmesartanmedoksomil značajno je smanjio i sistolički i dijastolički krvni tlak na način prilagođen težini i ovisan o dozi. Olmesartanmedoksomil je i u niskim i u visokim dozama značajno smanjio sistolički krvni tlak za 6,6 odnosno 11,9 mmHg u odnosu na početnu vrijednost. Ovaj učinak također je uočen tijekom 2 tjedna randomizirane faze ustezanja lijeka, pri čemu su i srednji sistolički i dijastolički krvni tlak pokazali statistički značajan povratni (*rebound*) učinak u skupini koja je dobivala placebo u usporedbi sa skupinom koja je dobivala olmesartanmedoksomil. Liječenje je bilo učinkovito u obje skupine pedijatrijskih bolesnika s primarnom i sekundarnom hipertenzijom. Kao što je uočeno u odrasle populacije, smanjenja krvnog tlaka bila su manja u bolesnika crne rase.

U tom istom ispitivanju 59 bolesnika u dobi od 1 do 5 godina s tjelesnom težinom ≥ 5 kg primalo je 0,3 mg/kg olmesartanmedoksomila jednom dnevno tijekom tri tjedna u fazi otvorenog tipa, a zatim su randomizirani na primanje olmesartanmedoksomila ili placeba u dvostruko slijepoj fazi. Na kraju drugog tjedna ustezanja lijeka, najniža srednja vrijednost sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bila je 3/3 mmHg niža u skupini randomiziranoj na primanje olmesartanmedoksomila. Ova razlika u krvnom tlaku nije bila statistički značajna (95% C.I. -2 do 7/-1 do 7).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Olmesartanmedoksomil je predlijeak. Brzo se pretvara u farmakološki aktivan metabolit, olmesartan, pomoću esteraza u sluznici crijeva i u portalnoj krvi za vrijeme apsorpcije iz probavnog sustava.

Nije uočen nepromijenjeni olmesartanmedoksomil ili nepromijenjeni dio bočnog lanca medoksomila ni u plazmi ni u izlučevinama. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti olmesartana iz formulacije tablete bila je 25,6%.

Srednja vrijednost vršne koncentracije olmesartana u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od oko 2 sata nakon oralnog doziranja olmesartanmedoksomila, a koncentracije olmesartana u plazmi rastu približno linearno s povećanjem pojedinačnih oralnih doza i do 80 mg.

Hrana ima minimalan učinak na bioraspoloživost olmesartana i stoga se olmesartanmedoksomil može primjenjivati sa ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu uočene klinički važne razlike vezane za spol.

Olmesartan se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi (99,7%), ali postoji nizak potencijal za klinički značajne interakcije pomaka vezanja proteina između olmesartana i drugih istodobno primijenjenih lijekova s visokim vezivanjem (kao što potvrđuje manjak klinički značajne interakcije između olmesartanmedoksomila i varfarina). Vezanje olmesartana na krvne stanice je zanemarivo. Srednji vrijednost volumena distribucije nakon intravenskog doziranja je niska (16 – 29 l).

Biotransformacija i eliminacija

Ukupni klirens iz plazme obično je bio 1,3 l/h (CV, 19%), a bio je relativno spor u usporedbi s krvotokom u jetri (oko 90 l/h). Nakon pojedinačne oralne doze olmesartanmedoksomila označenog s ^{14}C , 10 – 16% primijenjene radioaktivnosti izlučeno je urinom (najveći dio u roku od 24 sata od primjene doze), a preostali dio nađene radioaktivnosti izlučen je fecesom. Na temelju systemske raspoloživosti od 25,6% može se izračunati da se apsorbirani olmesartan eliminira i izlučivanjem kroz bubrege (oko 40%) i izlučivanjem kroz hepatobilijarni sustav (oko 60%). Sva zabilježena radioaktivnost identificirana je kao olmesartan. Nije nađen nijedan drugi značajan metabolit. Enterohepatičko kruženje olmesartana je minimalno. Budući da se velik udio olmesartana izlučuje putem žuči, kontraindicirana je primjena u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Terminalni poluvijek eliminacije olmesartana kretao se između 10 i 15 sati nakon višestrukih oralnih

doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon prvih nekoliko doza, a nikakvo daljnje nakupljanje nije bilo vidljivo nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Bubrežni klirens bio je približno 0,5 – 0,7 l/h te neovisan o dozi.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe (u dobi od 65 godina ili starije):

U bolesnika s hipertenzijom vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže povećala se za oko 35% u starijih osoba (u dobi od 65 – 75 godina) te za oko 44% u vrlo starih osoba (≥ 75 godina) u usporedbi s mlađom dobnom skupinom. To može barem djelomice biti povezano sa smanjenjem srednje vrijednosti funkcije bubrega u ovoj skupini bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže povećala se u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega za 62%, u onih s umjerenim oštećenjem za 82%, a u onih s teškim oštećenjem za 179% u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4).

Oštećenje funkcije jetre:

Nakon primjene pojedinačne oralne doze, vrijednosti AUC za olmesartan bile su za 6% više u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i za 65% više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nego kod njihovih odgovarajućih paralelnih zdravih kontrola. Nevezana frakcija olmesartana 2 sata nakon primjene doze u zdravih ispitanika iznosila je 0,26%, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre 0,34% i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre 0,41%. Nakon ponovljenog doziranja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost AUC za olmesartan bila je ponovno oko 65% veća nego kod paralelnih zdravih kontrola. Srednje vrijednosti $C_{\max}$ za olmesartan bile su slične u ispitanika s oštećenom jetrom i u zdravih ispitanika. Olmesartanmedoksomil nije evaluiran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika olmesartana ispitana je u pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 1 do 16 godina. Klirens olmesartana u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome u odraslih bolesnika nakon što je prilagođen prema tjelesnoj težini.

Nema raspoloživih informacija o farmakokinetici za pedijatrijske ispitanike s oštećenom funkcijom bubrega.

Interakcije s drugim lijekovima

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena 40 mg olmesartanmedoksomila i 3750 mg kolesevelamklorida u zdravih ispitanika rezultirala je sa smanjenjem vrijednosti $C_{\max}$ za 28% i smanjenjem vrijednosti AUC olmesartana za 39%. Manji učinci, smanjenje vrijednosti $C_{\max}$ za 4% i smanjenje vrijednosti AUC za 15% uočeni su kada je olmesartanmedoksomil primijenjen 4 sata prije kolesevelamklorida. Poluvijek eliminacije olmesartana smanjio se za 50 – 52%, bez obzira na to je li primijenjen istodobno ili 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima i psima, olmesartanmedoksomil pokazao je slične učinke kao i drugi antagonisti AT_1 receptora i ACE inhibitori: povišene vrijednosti ureje u krvi (BUN) i kreatinina (putem funkcionalnih promjena u bubrezima uzrokovanih blokiranjem AT_1 receptora); smanjenje težine srca; smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit); histološki pokazatelji oštećenja bubrega (regenerativne lezije bubrežnog epitela, zadebljanje bazalne membrane, dilatacija tubula). Ove nuspojave uzrokovane farmakološkim djelovanjem olmesartanmedoksomila također su se javile u pretkliničkim ispitivanjima s drugim antagonistima AT_1 receptora i ACE inhibitorima i mogu se smanjiti simultanom oralnom primjenom

natrijevog klorida.

U obje vrste uočene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerulnih stanica bubrega. Izgleda da ove promjene, koje su tipični učinci klase ACE inhibitora i drugih antagonista AT₁ receptora, nemaju kliničku važnost.

Kao i kod drugih antagonista AT₁ receptora, za olmesartanmedoksomil utvrđeno je da povećava incidenciju cijepanja kromosoma u staničnim kulturama *in vitro*. Nisu zabilježeni značajni učinci u nekoliko *in vivo* ispitivanja u kojima se koristio olmesartanmedoksomil u vrlo visokim oralnim dozama do 2000 mg/kg. Ukupni podaci opsežnog ispitivanja genotoksičnosti ukazuju na to da olmesartan vrlo vjerojatno neće iskazati genotoksične učinke u uvjetima kliničke primjene.

Olmesartanmedoksomil nije bio karcinogen ni u štakora u 2-godišnjem ispitivanju ni u miševa kada je ispitivan u dva 6-mjesečna ispitivanja karcinogenosti koja su koristila transgenske modele.

U ispitivanjima reproduktivnosti u štakora olmesartanmedoksomil nije utjecao na plodnost i nije bilo dokaza teratogenog učinka. Kao i kod drugih antagonista angiotenzina II, preživljenje potomaka bilo je manje nakon izlaganja olmesartanmedoksomilu, a zabilježena je dilatacija bubrežne nakapnice nakon izlaganja ženki u kasnoj fazi gravidnosti i tijekom laktacije. Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, za olmesartanmedoksomil ustanovljena je veća toksičnost za gravidne ženke kunića nego štakora, međutim, nije postojao pokazatelj fetotoksičnog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
magnezijev stearat

Film ovojnica:

titanijev dioksid
talk
makrogol 3000
poli (vinilni alkohol)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (OPA/Al/PVC folija, Al folija - neprozirna): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta u kutiji.

Spremnik za tablete (HDPE - neproziran), plastični navojni zatvarač (PP) sa sredstvom za sušenje: 100

filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olimestra 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-444566550

Olimestra 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-435220500

Olimestra 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-599461194

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.06.2016./ 19.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.03.2025.