

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mesar® 10 mg apvalkotās tabletes
Mesar® 20 mg apvalkotās tabletes
Mesar® 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Olmesartāna medoksomils (*Olmesartanum medoxomilum*)

Apvalkotajā tabletē ir 10 mg olmesartāna medoksomila.
Apvalkotajā tabletē ir 20 mg olmesartāna medoksomila.
Apvalkotajā tabletē ir 40 mg olmesartāna medoksomila.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Mesar 10 mg apvalkotās tabletes: apvalkotajā tabletē ir 61,6 mg laktozes monohidrāta.
Mesar 20 mg apvalkotās tabletes: apvalkotajā tabletē ir 123,2 mg laktozes monohidrāta.
Mesar 40 mg apvalkotās tabletes: apvalkotajā tabletē ir 246,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Mesar 10 mg apvalkotās tabletes un Mesar 20 mg apvalkotās tabletes: baltas, apaļas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu attiecīgi C13 un C14 vienā pusē.

Mesar 40 mg apvalkotās tabletes: baltas, ovālas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu C15 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamā olmesartāna medoksomila sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Pacienti, kuriem ar šo devu asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, olmesartāna medoksomila devu var palielināt līdz optimālai devai – 20 mg reizi dienā. Ja nepieciešama papildus asinsspiediena pazemināšana, olmesartāna medoksomila devu var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā vai pievienot tam hidrohlortiazīdu.

Olmesartāna medoksomila iedarbība kļūst redzama 2 nedēļu laikā pēc terapijas sākšanas un sasniedz maksimumu aptuveni 8 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Tas jāatceras, apsverot devas maiņu jebkuram pacientam.

Gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem un vecākiem)

Gados vecākiem cilvēkiem parasti nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt tālāk ieteicamās devas pacientiem ar pavājinātu nieru darbību). Ja nepieciešama devas palielināšana līdz maksimālajai devai - 40 mg dienā, uzmanīgi jākontrolē asinsspiediens.

Pavājināta nieru darbība

Maksimālā deva pacientiem ar viegli vai vidēji pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 20 – 60 ml/min) ir 20 mg olmesartāna medoksomila reizi dienā, jo pieredze par lielāku devu lietošanu šai pacientu grupai ir nepietiekama. Olmesartāna medoksomila lietošana pacientiem ar stipri pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) nav ieteicama, jo pieredze par zāļu lietošanu šai pacientu grupai ir nepietiekama (skatīt apakšpunktu 4.4, 5.2).

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar viegli pavājinātu aknu darbību nav nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar vidēji stipri pavājinātu aknu darbību ieteicamā sākumdeva ir 10 mg olmesartāna medoksomila reizi dienā un maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 20 mg reizi dienā. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību, kuri lieto diurētiskus līdzekļus un/vai citus antihipertensīvus līdzekļus, ieteicama uzmanīga asinsspiediena un nieru darbības novērošana. Nav pieredzes par olmesartāna medoksomila lietošanu pacientiem ar smagu aknu mazspēju, tādēļ šajā pacientu grupā tā lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2). Olmesartāna medoksomilu nedrīkst lietot pacientiem ar žultsceļu nosprostošumu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pediatrikā populācija

Mesar lietošanas drošums un efektivitāte bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pusaudžiem nav noskaidrota. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lai veicinātu līdzestību, Mesar tabletes ieteicams lietot aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, piemēram, brokastu laikā. Tablete jānorij, uzdzerot pietiekami daudz šķidruma (piemēram, glāzi ūdens). Tableti nedrīkst košļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).

Žultsceļu nosprostošums (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulāra dehidratācija

Pacientiem, kuriem pēc intensīvas diurētiskas terapijas, samazinātas sāls uzņemšanas ar uzturu, caurejas vai vemšanas ir šķidruma un/vai nātrija deficīts, var rasties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas ieņemšanas. Šie traucējumi jānovērš pirms olmesartāna medoksomila lietošanas.

Citi stāvokļi, kad tiek stimulēta renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kuriem asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas darbības (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar citām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, izraisa akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos akūtu nieru mazspēju. Līdzīgas iedarbības iespēju nevar noliegt, lietojot angiotenzīna II receptoru antagonistus.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Pavājināta nieru darbība un nieru pārstādīšana

Olmesartāna medoksomilu lietojot pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Olmesartāna medoksomilu nav ieteicams lietot pacientiem ar stipri pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.2, 5.2). Nav pieredzes par olmesartāna medoksomila lietošanu pacientiem, kuriem nesēn pārstādīta niere, vai pacientiem ar beigu stadijas nieru mazspēju (t. i., kreatinīna klīrenss < 12 ml/min).

Pavājināta aknu darbība

Nav pieredzes pacientiem ar smagu aknu mazspēju un tādēļ olmesartāna medoksomila lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.2 par ieteiktajām devām pacientiem ar viegli vai vidēji stipri pavājinātu aknu darbību).

Hiperkaliēmija

Tādu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju.

Risks, kas var būt letāls, ir palielināts gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju un cukura diabēta slimniekiem, pacientiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar citiem vienlaicīgiem traucējumiem.

Pirms apsvērt vienlaicīgu tādu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, lietošanu, jānovērtē guvuma un riska attiecība un citas alternatīvas.

Galvenie apsveramie hiperkaliēmijas riska faktori ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- vienlaicīga vienu vai vairāku citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kālija preparātu lietošana. Dažas zāles vai terapeitiskās zāļu grupas var izraisīt hiperkaliēmiju: sāls aizstājēji, kas satur kāliju, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns vai takrolīms, trimetoprimis;
- vienlaicīgi traucējumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabolā acidoze, nieru darbības pavājināšanās, pēkšņa nieru darbības pavājināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu līze (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rhabdmiolīze, plaša trauma).

Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litijs

Olmesartāna medoksomilu, tāpat kā citus angiotenzīna II receptoru antagonistus, nav ieteicams lietot kombinācijā ar litiju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kuriem ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ olmesartāna medoksomila lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Etniskās atšķirības

Tāpat kā lietojot citus angiotenzīna II antagonistus, olmesartāna medoksomila asinsspiedienu pazeminošā darbība nedaudz vājāka ir melnādainiem pacientiem, salīdzinot ar citiem, iespējams, tādēļ, ka melnādaino pacientu populācijā ar paaugstinātu asinsspiedienu biežāk sastopams zems renīna līmenis.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nedrīkst sākt angiotenzīna II antagonistu lietošanu. Ja vien angiotenzīna II antagonistu terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtiski svarīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem, kuriem ir apstiprināts lietošanas drošums grūtniecības laikā. Kad tiek atklāta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II antagonistiem jāpārtrauc nekavējoties un, ja tas ir atbilstoši, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Citi

Tāpat kā lietojot jebkuru antihipertensīvo līdzekli, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku cerebrovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Šo zāļu sastāvā ir laktoze. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citu zāļu ietekme uz olmesartāna medoksomilu*Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi*

Nemot vērā pieredzi, kas iegūta, lietojot citas renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošas zāles, lietošana vienlaikus ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām kālija līmeni serumā palielinošām zālēm (piemēram, heparīns) var palielināt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.4). Tādēļ šāda vienlaikus lietošana nav ieteicama.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Olmesartāna medoksomila asinsspiedienu pazeminošā darbība var pastiprināties citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

NPL (tostarp acetilsalicilskābe par 3 g lielākā dienas devā un arī COX-2 inhibitori) un angiotenzīna II receptoru antagonisti var darboties sinerģiski, samazinot glomerulāro filtrāciju. Lietojot vienlaikus NPL un angiotenzīna II antagonistus, pastāv akūtas nieru mazspējas risks. Ieteicama nieru darbības kontrole ārstēšanas sākumā, kā arī regulāra pacienta hidratācija.

Turklāt vienlaikus terapija var mazināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību, izraisot daļēju to efektivitātes zudumu.

Citas vielas

Pēc ārstēšanas ar antacīdu līdzekli (alumīnija magnija hidroksīdu) novēroja vidēji stipru olmesartāna bioloģiskās pieejamības mazināšanos. Lietošana vienlaikus ar varfarīnu un digoksīnu olmesartāna farmakokinētiku neietekmēja.

Olmesartāna medoksomila ietekme uz citām zālēm

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus un angiotenzīna II antagonistus, ziņots par pārejošu palielinātu litija koncentrāciju serumā un toksiskumu. Tādēļ olmesartāna medoksomila un litija lietošana kombinācijā nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja jālieto šī kombinācija, ieteicams uzmanīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Citas vielas

Specifiskos klīniskos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem pētītie līdzekļi ir varfarīns, digoksīns un antacīds līdzeklis (magnija alumīnija hidroksīds), hidrohlortiazīds un pravastatīns. Klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēroja, un īpaši – olmesartāna medoksomils būtiski neietekmēja varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku vai digoksīna farmakokinētiku.

Olmesartānam nepiemīt klīniski nozīmīga inhibējoša ietekme *in vitro* uz cilvēka citohroma P450 enzīmiem 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4, un tas neinducē citohroma P450 aktivitāti žurkām vai inducē to minimāli. Tādēļ *in vivo* mijiedarbības pētījumi ar zināmiem citohroma P450 enzīma inhibitoriem un induktoriem netika veikti, un klīniski nozīmīga mijiedarbība starp olmesartānu un minēto citohroma P450 enzīmu metabolizētām zālēm nav paredzama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Angiotenzīna II antagonistus nav ieteicams lietot pirmajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). Angiotenzīna II antagonistu lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc angiotenzīna receptoru blokatoru iedarbības pirmajā grūtniecības trimestrī ir nepārlicieši, tomēr nedaudz palielinātu risku nevar izslēgt. Kamēr nav kontrolētu epidemioloģisko datu par risku angiotenzīna II antagonistu lietošanas gadījumā, līdzīgs risks var pastāvēt šīs grupas zālēm. Ja vien angiotenzīna II antagonistu terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtiski svarīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem, kuriem ir apstiprināts lietošanas drošums grūtniecības laikā. Kad tiek atklāta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II antagonistiem jāpārtrauc nekavējoties un, ja tas ir atbilstoši, jāsāk alternatīva terapija.

Zināms, ka angiotenzīna II antagonistu terapija otrajā un trešajā trimestrī cilvēkam ir bijusi fetotoksiska (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un toksiska iedarbība uz jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). (Skatīt arī apakšpunktu 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”.) Ja no otrā grūtniecības trimestra bijusi angiotenzīna II antagonistu iedarbība, ieteicams veikt ultraskaņas nieru darbības un galvaskausa pārbaudi. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas angiotenzīna II antagonistus, rūpīgi jāpārbauda, vai viņiem nav hipotensijas (skatīt arī apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Barošana ar krūti

Olmesartāns izdalās ar mātes pienu žurkām, bet nav zināms, vai olmesartāns izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Nav ziņu par Mesar lietošanu zīdīšanas periodā. Mesar nav ieteicams lietot, un zīdīšanas periodā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu bērnu, vēlams izvēlēties citu ārstēšanu ar labāk noskaidrotu drošuma raksturojumu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mesar var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem reizēm iespējams reibonis vai vājums, kas var pasliktināt spēju reaģēt.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Ārstēšanas laikā ar Mesar biežāk ziņotās blakusparādības ir galvassāpes (7,7%), gripai līdzīgi simptomi (4,0%) un reibonis (3,7%).

Placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos vienīgā nevēlamā blakusparādība, kas nepārprotami bija saistīta ar ārstēšanu, bija reibonis (2,5% sastopamība olmesartāna medoksomila grupā un 0,9% placebo grupā).

Arī hipertrigliceridēmijas (2,0% pret 1,1%) un paaugstināta kreatīnfosfokināzes līmeņa (1,3% pret 0,7%) sastopamība olmesartāna medoksomila grupā bija nedaudz lielāka nekā placebo grupā.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Mesar klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un spontānajos ziņojumos konstatētās blakusparādības apkopotas tabulā tālāk.

Blakusparādību sastopamības iedalīšanai izmantoti šādi termini: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100 - < 1/10$), retāk ($\geq 1/1000 - < 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Blakusparādības	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperkaliēmija	Reti
	Hipertrigliceridēmija	Bieži
	Hiperurikēmija	Bieži

Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Bieži
	Galvassāpes	Bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Stenokardija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bronhīts	Bieži
	Klepus	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Rinīts	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vēdera sāpes	Bieži
	Aizcietējums	Bieži
	Dispepsija	Bieži
	Gastroenterīts	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Angioneirotiska tūska	Reti
	Alerģisks dermatīts	Retāk
	Eksantēma	Retāk
	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Nātrene	Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artrīts	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Muskuļu spazmas	Reti
	Mialģija	Retāk
	Skeleta sāpes	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Akūta nieru mazspēja	Reti
	Hematūrija	Bieži
	Nieru mazspēja	Reti
	Urīnceļu infekcija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Retāk
	Sāpes krūtīs	Bieži
	Sejas tūska	Retāk
	Nogurums	Bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Bieži
	Letarģija	Reti
	Savārgums	Retāk
	Sāpes	Bieži
	Perifēra tūska	Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna	Reti

	līmenis asinīs	
	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	Bieži
	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Bieži
	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži

Saistībā ar angiotenzīna II receptoru blokatoru lietošanu ziņots par atsevišķiem rabdomiolīzes gadījumiem.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Gados vecākiem pacientiem hipotensijas sastopamība ir nedaudz palielināta no reti sastopamas līdz retāk sastopamai.

4.9. Pārdozēšana

Informācija par pārdozēšanu cilvēkam ir nepietiekama. Visticamākā pārdozēšanas ietekme ir hipotensija. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

Nav pieejama informācija par olmesartāna izvadišanu ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotenzīna II antagonisti, ATĶ kods: C09C A08.

Darbības mehānisms/farmakodinamiskā iedarbība

Olmesartāna medoksomils ir spēcīgs, pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs, selektīvs angiotenzīna II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Tas bloķē visa veida angiotenzīna II iedarbību, ko mediē AT_1 receptori, neatkarīgi no angiotenzīna II sintēzes avota vai ceļa. Selektīvs antagonisms pret angiotenzīna II (AT_1) receptoriem palielina renīna līmeni plazmā un angiotenzīna I un II koncentrāciju un nedaudz mazina aldosterona koncentrāciju plazmā.

Angiotenzīns II ir primārais vazoaktīvais renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas hormons, kam ir svarīga nozīme hipertensijas patofizioloģijā caur 1. tipa (AT_1) receptoriem.

Klīniskā efektivitāte un lietošanas drošums

Hipertensijas gadījumā olmesartāna medoksomils izraisa no devas atkarīgu, ilgstošu arteriālā asinsspiediena pazemināšanos. Nav pierādījumu par pirmās devas hipotensiju, tahifilaksiju ilgstošas ārstēšanas laikā vai par atgriezenisku hipertensiju pēc terapijas pārtraukšanas.

Olmesartāna medoksomila lietošana reizi dienā efektīvi un vienmērīgi pazemina asinsspiedienu 24 stundas. Lietošana reizi dienā asinsspiedienu pazemināja līdzīgi kā tādas pašas kopējās dienas devas lietošana divreiz dienā.

Turpinot ārstēšanu, maksimālais asinsspiediena pazeminājums tiek sasniegts 8 nedēļas pēc terapijas sākšanas, kaut gan nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās tiek novērota jau pēc divām terapijas nedēļām. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, asinsspiediens pazeminās vairāk, un šādas kombinācijas panesamība ir laba.

Olmesartāna ietekme uz mirstību un saslimstību vēl nav zināma.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un sadalījums

Olmesartāna medoksomils ir priekšzāles. Uzsūkšanās laikā no gastrointestinālā trakta zarnu gļotādā un portālās asinīs esterāzes to ātri pārvērš par farmakoloģiski aktīvu metabolītu – olmesartānu.

Plazmā vai izdalījumos nav konstatēts nemainīts olmesartāna medoksomils vai nemainīta medoksomila daļas sānu ķēde. Olmesartāna absolūtā bioloģiskā pieejamība no tablešu zāļu formas vidēji bija 25,6%.

Olmesartāna vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 2 h laikā pēc olmesartāna medoksomila perorālas lietošanas, un olmesartāna koncentrācija plazmā palielinās aptuveni lineāri, palielinot vienreizējo perorālo devu aptuveni līdz 80 mg.

Uzturs olmesartāna farmakokinētiku ietekmēja minimāli, tādēļ olmesartāna medoksomilu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Klīniski nozīmīgas ar dzimumu saistītas olmesartāna farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Olmesartāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (99,7%), bet klīniski nozīmīgas mijiedarbības iespēja izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem starp olmesartānu un citām vienlaikus lietotām zālēm, kas izteikti saistās ar olbaltumiem, ir maza (par ko liecina klīniski nozīmīgas mijiedarbības trūkums starp olmesartāna medoksomilu un varfarīnu). Olmesartāna saistīšanās ar asins šūnām ir nenozīmīga. Vidējais izkļedes tilpums pēc intravenozas ievades ir zems (16 – 29 l).

Biotransformācija un eliminācija

Kopējais plazmas klīrens parasti bija 1,3 l/h (SK 19%) un relatīvi lēns, salīdzinot ar asinsplūsmu aknās (aptuveni 90 l/h). Pēc vienreizējas perorālas ar ^{14}C iezīmēta olmesartāna medoksomila lietošanas 10 – 16% lietotās radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu (lielākā daļa 24 h laikā pēc devas ieņemšanas) un atlikusī konstatētā radioaktīvā preparāta daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Ņemot vērā, ka sistēmiskā pieejamība ir 25,6%, var aprēķināt, ka pēc uzsūkšanās olmesartāns tiek izvadīts gan caur nierēm (aptuveni 40%), gan caur aknām un žultsceļiem (aptuveni 60%). Viss konstatētais radioaktīvais preparāts bija olmesartāns. Nevienu citu nozīmīgu metabolītu nekonstatēja. Olmesartāna atkārtota enterohepātiska cirkulācija ir minimāla. Liela olmesartāna daļa izdalās ar žulti, tāpēc lietošana pacientiem ar žultsceļu nosprostoju ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Olmesartāna terminālais eliminācijas pusperiods pēc vairāku devu perorālas lietošanas bija 10 – 15 h. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc dažu pirmo devu lietošanas un turpmāku uzkrāšanos pēc 14 dienu ilgas lietošanas nekonstatēja. Nieru klīrens bija aptuveni 0,5 – 0,7 l/h, un tas nebija atkarīgs no devas.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem (65 – 75 g. v.) hipertensijas slimniekiem AUC līdzsvara apstākļos bija palielināts aptuveni par 35%, ļoti veciem pacientiem (≥ 75 g. v.) – aptuveni par 44%, salīdzinot ar jaunāku vecuma grupu. Tas var būt vismaz daļēji saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šajā pacientu grupā.

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību AUC līdzsvara apstākļos palielinājās par 62%, 82% un 179% attiecīgi pacientiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu nieru mazspēju, salīdzinot ar veselīgiem kontrolgrupas dalībniekiem (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.4).

Pavājināta aknu darbība

Pēc vienreizējas perorālas lietošanas olmesartāna AUC bija par 6% un 65% lielāks attiecīgi pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju, salīdzinot ar atbilstošiem līdzīgiem kontrolgrupas dalībniekiem. Olmesartāna nesaistītā daļa 2 h pēc devas ieņemšanas veselīgiem cilvēkiem, pacientiem ar viegli pavājinātu aknu darbību un pacientiem ar vidēji pavājinātu aknu darbību bija attiecīgi 0,26%, 0,34% un 0,41%. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas pacientiem ar vidēji pavājinātu aknu darbību olmesartāna vidējais AUC atkal bija par aptuveni 65% augstāks nekā pieskaņotiem veselīgiem kontrolgrupas dalībniekiem. Olmesartāna vidējā $C_{\max}$ vērtība pacientiem ar pavājinātu aknu darbību bija vienāda ar $C_{\max}$ veselīgiem indivīdiem. Olmesartāna medoksomils nav pētīts pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.4).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Hroniska toksiskuma pētījumos ar žurkām un suņiem olmesartāna medoksomilam konstatēja līdzīgu iedarbību kā citiem AT_1 receptoru antagonistiem un AKE inhibitoriem: palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs (funkcionālu nieru pārmaiņu dēļ, ko izraisa AT_1 receptoru bloķēšana); samazināta sirds masa; samazināti eritrocītu raksturlielumi (eritrocītu skaits, hemoglobīna, hematokrīta līmenis); histoloģiskas norādes par nieru bojājumu (reģeneratīvi nieru epitēlija bojājumi, bazālās membrānas sabiezēšana, kanāliņu paplašināšanās). Šīs olmesartāna medoksomila farmakoloģiskās darbības izraisītās blakusparādības radās arī preklīniskajos pētījumos, lietojot citus AT_1 receptoru antagonistus un AKE inhibitorus, un tās var mazināt, vienlaikus perorāli lietojot nātrija hlorīdu.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru juksta glomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīm pārmaiņām, kas ir tipiska AKE inhibitoru grupas un citu AT_1 receptoru antagonistu iedarbība, domājams, nav klīniskas nozīmes.

Tāpat kā citiem AT_1 receptoru antagonistiem, konstatēts, ka arī olmesartāna medoksomils palielina hromosomu defektu sastopamību šūnu kultūrās *in vitro*. Nozīmīgu ietekmi vairākos *in vivo* pētījumos, lietojot olmesartāna medoksomilu ļoti lielā perorālā devā – līdz 2000 mg/kg, nekonstatēja. Plašu genotoksiskuma pārbaužu apkopotie dati liecina, ka olmesartānam nav raksturīga genotoksiska ietekme klīniskās lietošanas apstākļos. Olmesartāna medoksomils nebija kancerogēniskais ne žurkām 2 gadus ilgā pētījumā, ne pelēm, pārbaudot divos 6 mēnešu kancerogēnēzes pētījumos ar transgēniskiem modeļiem.

Vairošanās pētījumos ar žurkām olmesartāna medoksomils auglību neietekmēja un netika iegūti pierādījumi teratogēniskai iedarbībai. Tāpat kā lietojot citus angiotenzīna II antagonistus, pēc pakļaušanas olmesartāna medoksomila iedarbībai samazinājās pēcnācēju dzīvildze un pēc preparāta lietošanas mātītēm vēlīnā grūtniecības un zīdīšanas

laikā novēroja nieru blādiņu paplašināšanos. Tāpat kā citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī olmesartāna medoksomilam pierādīta toksiskāka ietekme uz grūsnām trusenēm nekā uz grūsnām žurku mātītēm, tomēr norādījumu par toksisku ietekmi uz augli nebija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

Laktozes monohidrāts

Hidroksipropilceluloze

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E 171)

Talks

Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Laminētas poliamīda/alumīnija/polivinilhlorīda/alumīnija plāksnītes.

Iepakojumā pa 14, 28, 56 un 98 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare L-1611

Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU NUMURI

Mesar® 10 mg apvalkotās tabletes: 04-0062

Mesar® 20 mg apvalkotās tabletes: 04-0063

Mesar® 40 mg apvalkotās tabletes: 04-0064

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 9. marts, 2004.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26. marts, 2009.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2012. gada aprīlis