

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Menartan 10 mg filmom obložene tablete
Menartan 20 mg filmom obložene tablete
Menartan 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olmesartan medoksomil

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg olmesartan medoksomila.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg olmesartan medoksomila.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartan medoksomila.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Menartan 10 mg filmom obložene tablete: svaka filmom obložena tableta sadrži 61,6 mg laktoza monohidrata.
Menartan 20 mg filmom obložene tablete: svaka filmom obložena tableta sadrži 123,2 mg laktoza monohidrata.
Menartan 40 mg filmom obložene tablete: svaka filmom obložena tableta sadrži 246,4 mg laktoza monohidrata.

Za punu listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Menartan 10 mg i 20 mg tablete su bijele, okrugle filmom obložene tablete sa C13 i C14 utisnutim na jednoj strani.

Menartan 40 mg tablete su bijele, ovalne filmom obložene tablete sa C15 utisnutim na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Liječenje hipertenzije kod djece i adolescenata starosti od 6 do 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli

Preporučena početna doza olmesartan medoksomila je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan sa ovom dozom, doza olmesartan medoksomila se može povećati na 20 mg jednom dnevno kao optimalna doza. Ako je potrebno dodatno snižavanje krvnog pritiska, doza olmesartan medoksomila se može povećati na maksimalno 40 mg dnevno ili se može dodati i terapija sa hidrohlorotiazidom.

Antihipertenzivni efekat olmesartan medoksomila je značajno prisutan u roku od 2 sedmice od početka terapije i maksimum dostiže oko 8 sedmica nakon početka terapije. Ovo treba imati na umu kad se uzima u razmatranje promjena režima doziranja za bilo kojeg pacijenta.

Stariji (stariji od 65 godina)

Generalno nije potrebno podešavanje doze kod starijih (vidjeti ispod za preporučene doze za pacijente sa oštećenjem bubrega). Ako je potrebno povećanje doze do maksimalne preporučene doze od 40 mg olmesartan medoksomila, potrebna je kontrola krvnog pritiska.

Oštećenje bubrega

Maksimalna doza za pacijente sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 20-60 mL/min) je 20 mg olmesartan medoksomila jednom dnevno zbog ograničenog iskustva sa većim dozama u ovoj grupi pacijenata. Ne preporučuje se upotreba olmesartan medoksomila u pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min), pošto postoji samo ograničeno iskustvo u ovoj grupi pacijenata (pogledati poglavlja 4.4, 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre. Kod pacijenta sa umjerenim oštećenjem jetre, preporučuje se početna doza od 10 mg olmesartan medoksomila jednom dnevno a maksimalna dnevna doza od 20 mg jednom dnevno se ne smije prekoračiti. Praćenje krvnog pritiska i funkcije bubrega se preporučuje kod pacijenata sa oštećenjem jetre koji već koriste diuretike i/ili druge antihipertenzivne lijekove.

Upotreba olmesartan medoksomila se ne preporučuje u ovoj grupi pacijenata, pošto ne postoje iskustva o primjeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (pogledati poglavlja 4.4, 5.2).

Olmesartan medoksomil se ne preporučuje kod pacijenata sa bilijarnom opstrukcijom (pogledati poglavlje 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti od 6 do 18 godina starosti:

Preporučena početna doza olmesartan medoksomila kod djece od 6 do manje od 18 godina je 10 mg olmesartan medoksomila jednom dnevno. Kod djece čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pri ovoj dozi, doza olmesartan medoksomila može se povećati na 20 mg jednom dnevno. Ako je potrebno dodatno sniženje krvnog pritiska, kod djece koja imaju težinu ≥ 35 kg, doza olmesartan medoksomila može se povećati na maksimalno 40 mg. Kod djece koja imaju težinu <35 kg, dnevna doza ne smije biti veća od 20 mg.

Ostala pedijatrijska populacija:

Sigurnost i efikasnost olmesartan medoksomila kod djece u dobi od 1 do 5 godina još nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u poglavljima 4.8. i 5.1. ali nema preporuke za doziranje.

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

Način primjene

Da bi se pomoglo pridržavanju doznog režima, preporučuje se da se Menartan tablete uzimaju otprilike u isto vrijeme svakog dana, uz obroke ili bez obroka, na primjer u vrijeme doručka. Tabletu treba popiti sa dovoljnom količinom tekućine (npr. jedna čaša vode). Tableta se ne smije žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati poglavlja 4.4. i 4.6).

Bilijarna opstrukcija (pogledati poglavlje 5.2).

Istovremena primjena Menartana sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (pogledati poglavlja 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Intravaskularno trošenje volumena:

Simptomatska hipotenzija, naročito nakon prve doze, se može pojaviti u pacijenata kod kojih su se volumen i/ili natrij istrošili snažnom diuretskom terapijom, dijetalnom restrikcijom soli, dijarejom ili povraćanjem. Takvi uvjeti bi se trebali ispraviti prije primjene olmesartan medoksomila.

Drugi uslovi sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema:

U pacijenata čiji vaskularni tonus i renalna funkcija zavise pretežno od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. pacijenti sa ozbiljnim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećim renalnim oboljenjem, uključujući renalnu arterijsku stenozu), liječenje sa drugim lijekovima koji utiču na ovaj sistem je povezano sa akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega. Mogućnost sličnih efekata se ne može isključiti sa antagonistima receptora angiotenzina II.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom arterije sa jednim bubregom koji funkcioniše, liječe sa lijekovima koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem.

Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega:

Kad se olmesartan medoksomil koristi u pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodično nadgledanje kalija u serumu i nivoa kreatinina.

Upotreba olmesartan medoksomila se ne preporučuje u pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min) (pogledati poglavlja 4.2, 5.2).

Ne postoji iskustvo u primjeni olmesartan medoksomila u pacijenata koji su nedavno prošli transplantaciju bubrega ili pacijenata sa krajnjom fazom oštećenja bubrega (npr. klirens kreatinina <12 mL/min).

Oštećenje jetre:

Nema iskustva u pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Stoga, ne preporučuje se upotreba olmesartan medoksomila u ovoj grupi pacijenata (pogledati poglavlje 4.2 za doziranje lijeka kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem jetre).

Hiperkalijemija:

Upotreba lijekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem može uzrokovati hiperkalijemiju.

Rizik, koji može biti fatalan, je povećan kod starijih osoba, pacijenata sa renalnom insuficijencijom i dijabetičara, kod pacijenta koji istovremeno koriste druge lijekove koji mogu povećati nivo kalijuma, i/ili kod pacijenata sa interkurentnom bolesti.

Prije istovremene upotrebe lijekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem, pažljivo se mora procijeniti omjer korist-rizik i razmotriti i druge alternative (vidjeti također dio „Dvojna blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS)“

Glavni faktori rizika za pojavu hiperkalijemije su:

- dijabetes, oštećenje bubrega, starosna dob (> 70 godina)
- kombinacija sa jednim ili više lijekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem i/ili suplementi kalijuma. Pojedini lijekovi ili skupine lijekova mogu uzrokovati hiperkalijemiju: zamjena soli koja sadrži kalijum, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresori kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim.
- Interkurentne bolesti, posebno dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, naglo pogoršanje stanja bubrega (zarazne bolesti), celularna oštećenja (npr. akutna limb ishemija, rabdomioliza, produžena trauma).

Preporučuje se pažljivo nadgledanje nivoa kalijuma u serumu kod rizičnih pacijenata (pogledati poglavlje 4.5).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvojna blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se stoga ne preporučuje (pogledati poglavlja 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvojnomo blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se primjenjivati istovremeno kod pacijanata sa dijabetičkom nefropatijom.

Litijum:

Kao i kod drugih antagonista receptora angiotenzina II, ne preporučuje se kombinacija litijuma i olmesartan medoksomila (pogledati poglavlje 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska; hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija:

Kao i u slučaju drugih vazodilatatora, indiciran je poseban oprez u pacijenata koji boluju od stenoze aortnog ili mitralnog zaliska ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

Primarni aldosteronizam:

Pacijenti sa primarnim aldosteronizmom općenito neće reagovati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Stoga se ne preporučuje upotreba olmesartan medoksomila u takvih pacijenata.

Enteropatija nalik na spru

U veoma rijetkim slučajevima prijavljena je ozbiljna, hronična dijareja sa značajnim gubitkom težine, kod pacijenata koji uzimaju olmesartan, nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka terapije, vjerovatno uzrokovana lokaliziranom odgođenom hipersenzitivnom reakcijom. Biopsija crijeva

pacijenta je u većini slučajeva pokazala atrofiju crijevnih resica. Ukoliko se ovi simptomi razvijaju za vrijeme terapije olmesartanom, i u odsustvu druge vidljive etiologije, tretman sa olmesartanom se treba odmah prekinuti i ne bi se trebao ponovo započinjati. Ako se stanje sa dijarejom ne poboljša sedmicu dana nakon prestanka tretmana, potreban je savjet specijaliste (npr gastroenterologa).

Etničke razlike:

Kao i kod svih drugih antagonista angiotenzina II, efekat olmesartan medoksomila na snižavanje krvnog pritiska je nešto manji u crnih pacijenata nego u onih koji nisu crni, vjerovatno zbog veće prevalencije statusa niskog renina u crne hipertenzivne populacije.

Trudnoća:

Angiotenzin II antagonisti se ne preporučuju za vrijeme trudnoće. Osim ukoliko se nastavak terapije sa antagonistima angiotenzina II smatra neophodnim, pacijenticama koje planiraju trudnoću je potrebno terapiju zamijeniti sa alternativnom antihipertenzivnom terapijom koja ima uspostavljen sigurnosni profil za korištenje tokom trudnoće.

Ukoliko je dijagnostifikovana trudnoća, terapija sa antagonistima angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te, ukoliko je primjereno, početi sa alternativnom terapijom (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.6)

Ostalo:

Kao i kod bilo kojeg antihipertenzivnog sredstva, prekomjeren pad krvnog pritiska u pacijenta sa ishemičnim oboljenjem srca ili ishemičnim kardiovaskularnim oboljenjem može rezultirati miokardijalnim infarktom ili moždanim udarom.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, deficijencijom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne trebaju da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekti drugih lijekova na olmesartan medoksomil:

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Efekat olmesartan medoksomila na snižavanje krvnog pritiska se može povećati istovremenom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora ili aliskiren:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledati poglavlja 4.3, 4.4 i 5.1).

Dodaci kalijuma ili diuretici koji štete kalijum:

Na osnovu iskustva sa upotrebom drugih lijekova koji utiču na renin-angiotenzin sistem, istovremena upotreba diuretika koji štete kalijum, dodatka kalijuma, zamjena soli koje sadrže kalijum ili drugih lijekova koji mogu povećati nivoe kalijuma u serumu (npr. heparin) može dovesti do porasta kalijuma u serumu (pogledati poglavlje 4.4). Stoga se ne preporučuje takva istovremena upotreba.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL):

NSAIL-i (uključujući acetilsalicilnu kiselinu pri dozama > 3 g/dnevno i COX-2 inhibitore) i antagonisti angiotenzin II receptora mogu djelovati sinergistički smanjivanjem glomerularne filtracije. Rizik od istovremene upotrebe NSAIL-a i antagonista angiotenzina II je pojava akutnog zatajenja bubrega. Preporučuje se nadgledanje funkcije bubrega na početku liječenja kao i redovna hidratacija pacijenta. Pored toga, istovremena upotreba može smanjiti antihipertenzivni efekat antagonista angiotenzin II receptora, što dovodi do njihovog djelimičnog gubitka efikasnosti.

Kolesevelam - supstanca koja djeluje na izdvajanje žučne kiseline:

Istovremena primjena supstance koja djeluje na izdvajanje žučne kiseline kolesevelam hidrohlorida smanjuje sistemsku izloženost i maksimalnu koncentraciju olmesartana u plazmi i smanjuje $t_{1/2}$. Primjena olmesartan medoksomila minimalno 4 sata prije kolesevelam hidrohlorida smanjuje interakciju lijekova. Stoga je potrebno razmotriti primjenu olmesartan medoksomila minimalno 4 sata prije kolesevelam hidrohlorida (pogledati poglavlje 5.2).

Drugi spojevi:

Nakon liječenja sa antacidom (aluminijum magnezijum hidroksid), primjećena je umjerena redukcija bioraspoloživosti olmesartana. Istovremena primjena varfarina i digoksina nije imala nikakav efekat na farmakokinetiku olmesartana.

Efekti olmesartan medoksomila na druge lijekove:

Litijum:

Prijavljeni su reverzibilni porasti u koncentracijama litijuma u serumu i toksičnost tokom istovremene primjene litijuma sa inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonistima angiotenzina II. Stoga se ne preporučuje upotreba olmesartan medoksomila i litijuma u kombinaciji (pogledati poglavlje 4.4). Ako se pokaže da je potrebna upotreba ove kombinacije, preporučuje se pažljivo nadgledanje nivoa litijuma u serumu.

Drugi spojevi:

Jedinjenja koja su ispitivana u posebnim kliničkim studijama u zdravih dobrovoljaca uključuju varfarin, digoksin, antacid (aluminijum magnezijum hidroksid), hidrohlorotiazid i pravastatin. Nisu primjećene nikakve klinički relevantne interakcije, a osobito olmesartan medoksomil nije imao nikakav značajan efekat na farmakokinetiku ili farmakodinamiku varfarina ili farmakokinetiku digoksina.

Olmesartan nije imao klinički relevantne inhibitorske efekte na in vitro ljudskim citohrom P450 enzimima 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, i imao je nikakve ili minimalne uzročne efekte na aktivnosti citohroma P450 u pacova. Stoga, nisu sprovedene in vivo studije interakcije sa poznatim inhibitorima citohrom P450 enzima i uzročnicima, i ne očekuju se nikakve klinički relevantne interakcije između olmesartana i lijekova metaboliziranih iznad spomenutim citohrom P450 enzimima.

Pedijatrijska populacija:

Interakcijske studije provedene su samo kod odraslih osoba.

Nije poznato je li interakcija u djece slična onima kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba antagonista angiotenzina II se ne preporučuje za vrijeme prvog trimestra trudnoće (vidjeti poglavlje 4.4). Upotreba antagonista angiotenzina II je kontraindicirana za vrijeme drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.)

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon upotrebe ACE inhibitora za vrijeme prvog trimestra trudnoće nisu konačni; u svakom slučaju malo povećanje rizika ne može biti isključeno.

Dok nema kontrolisanih epidemioloških podataka rizika sa antagonistima angiotenzina II, mogu postojati slični rizici za ovu klasu lijekova. Ako se i dalje terapija blokatorima angiotenzin II receptora smatra važnom, pacijentice koje planiraju terapiju treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima osnovan sigurnosni profil kod upotrebe za vrijeme trudnoće. Kada je trudnoća dijagnostikovana, terapiju sa antagonistima angiotenzina II treba odmah prekinuti i, ukoliko je primjereno, započeti sa alternativnom terapijom.

Prijavljeno je da izloženost antagonistima angiotenzina II koji se primjenjuju tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće uzrokuju fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnija, retardacija okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija). (Vidjeti poglavlje 5.3. „Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka“)

Ukoliko je potrebno primjenjivati antagoniste angiotenzina II od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se raditi ultrazvuk, kontrolisati funkciju bubrega i lobanje.

Dojenčad čije su majke koristile antagoniste angiotenzina II treba pomno promatrati zbog hipotenzije (vidjeti također poglavlja 4.3. i 4.4)

Dojenje

Olmesartan se izlučuje u mlijeko štakora u periodu laktacije, ali nije poznato da li se olmesartan izlučuje u majčino mlijeko. Zbog toga što nema dovoljno informacija o upotrebi Menartana tokom perioda dojenja, Menartan se ne preporučuje, te se preferira alternativna terapija sa bolje

uspostavljenim sigurnosnim profilom za vrijeme dojenja, posebno kod novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Menartan ima blag ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Može se javiti vrtoglavica ili umor u pacijenata koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može imati uticaj na sposobnost reagiranja.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila:

Najčešće prijavljena neželjena dejstva za vrijeme terapije Menartanom su glavobolja (7,7%), simptomi nalik na gripu (4,0%) i vrtoglavica (3,7%).

U placebo-kontrolisanim studijama monoterapije, jedino neželjeno dejstvo koje je nedvosmisleno bilo povezano sa terapijom bila je vrtoglavica (2,5% pacijenata na olmesartan medoksomilu i 0,9% na placebo). Incidenca je također nešto veća za olmesartan medoksomil u odnosu na placebo za hipertrigliceridemiju (2% u odnosu na 1,1%) i povišenu kreatin fosfokinazu (1,3% u odnosu na 0,7%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava:

Slijedeća neželjena dejstva su prijavljena te prikazana u slijedećoj tabeli za Menartan u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti nakon stavljanja u promet i spontanom prijavljivanju neželjenih dejstava.

Učestalost javljanja neželjenih dejstava prikazana je na slijedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); veoma rijetko ($< 1/10.000$).

MedDRA Klasa organskog sistema	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunog sistema	anafilaktička reakcija	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipertrigliceridemija	često
	hiperuricemija	često
	hiperkalijemija	rijetko
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica	često
	glavobolja	često
Poremećaji uha i labirinta	vertigo	manje često
Poremećaji srca	angina pectoris	manje često
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	rijetko
Respiratorni, grudni i medijastinalni poremećaji	bronhitis	često
	faringitis	često
	kašalj	često
	rinitis	često
Gastrointestinalni poremećaji	gastroenteritis	često
	dijareja	često
	abdominalna bol	često
	mučnina	često
	dispepsija	često
	povraćanje	manje često
	enteropatija nalik na spru (pogledati poglavlje 4.4)	veoma rijetko
Hepatobilijarni poremećaji	Autoimuni hepatitis*	nije poznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	egzantem	manje često
	alergijski dermatitis	manje često
	urtikarija	manje često
	osip	manje često
	pruritus	manje često
	angioneurotski edem	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog	artritis	često

vezivnog tkiva	bolovi u leđima	često
	bolovi u kostima	često
	mijalgija	manje često
	grčevi u mišićima	rijetko
Renalni i urinarni poremećaji	hematurija	često
	infekcije urinarnog trakta	često
	akutno zatajenje bubrega	rijetko
	renalna insuficijencija	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol	često
	bol u grudima	često
	periferni edem	često
	simptomi nalik na gripu	često
	umor	često
	edem lica	manje često
	astenija	manje često
	nelagoda/klonulost	manje često
	letargija	rijetko
Ispitivanja	povećani jetrini enzimi	često
	povećana urea u krvi	često
	povećana kreatin fosfokinaza u krvi	često
	povećan kreatinin u krvi	rijetko

*Slučajevi autoimunog hepatitisa, s latencijom od nekoliko mjeseci do godina, prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet, a bili su reverzibilni nakon povlačenja olmesartana. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize povezani sa uzimanjem blokatora receptora angiotenzina II.

Dodatne informacije za posebne skupine pacijenata

Pedijatrijska populacija

Sigurnost upotrebe olmesartan medoksomila praćena je kod 361 djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina tokom 2 kliničke studije. Dok je priroda i težina neželjenih dejstava slična onima kao i kod odraslih, učestalost sljedećih neželjenih dejstava je veća kod djece:

- Epistaksa je uobičajeno neželjeno dejstvo kod djece ($\geq 1/100$ do $<1/10$) koje nije zabilježeno kod odraslih osoba.
- Tokom 3 sedmice dvostruko slijepog ispitivanja, incidencija nastajanja vrtoglavice i glavobolje gotovo se udvostručila kod djece od 6 do 17 godina u skupini djece koja su primala visoke doze olmesartan medoksomila.

Ukupni sigurnosni profil za olmesartan medoksomil kod pedijatrijskih pacijenata se značajno ne razlikuje od sigurnosnog profila kod odraslih osoba.

Stariji (65 godina i više)

Kod starijih osoba frekvencija hipotenzije je malo povećana, od rijetke do manje česte.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Dostupne su samo limitirane informacije o predoziranju u ljudi. Najvjerovatniji efekat predoziranja je hipotenzija. U slučaju predoziranja, pacijent se treba pomno nadgledati i liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Nisu dostupne informacije u pogledu dijalizabilnosti olmesartana.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antagonisti angiotenzina II, ATC kod: C09CA08

Mehanizam djelovanja/Farmakodinamički efekti

Olmesartan medoksomil je potentni, oralno aktivni selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Od njega se očekuje da blokira sva djelovanja angiotenzina II posredstvom AT₁ receptora, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) rezultira porastom nivoa renina u plazmi i koncentracijama angiotenzina I i II, i malim padom koncentracija aldosterona u plazmi.

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteron sistema i igra značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije putem receptora tipa 1 (AT₁).

Klinička efikasnost i sigurnost

U hipertenziji, olmesartan medoksomil uzrokuje dozno-zavisno, dugotrajno snižavanje arterijskog krvnog pritiska. Nema dokaza o hipotenziji nakon prve doze, tahifilaksi tokom dugotrajnog liječenja ili povratnoj hipertenziji nakon prestanka terapije.

Doziranje olmesartan medoksomila jednom dnevno pruža efikasno i blago snižavanje krvnog pritiska tokom 24-satnog doznog intervala. Doziranje jednom dnevno je proizvelo sličan pad u krvnom pritisku kao i doziranje dva puta dnevno u istoj ukupnoj dnevnoj dozi.

Tokom kontinuiranog liječenja, maksimalno snižavanje krvnog pritiska se postiže 8 sedmica nakon početka terapije, iako je značajna proporcija efekta snižavanja krvnog pritiska primjećena već nakon 2 sedmice liječenja. Kad se koristi zajedno sa hidrohlorotiazidom, snižavanje krvnog pritiska je aditivno i istovremena primjena se dobro podnosi.

Efekat olmesartana na mortalitet i morbiditet nije poznat do danas.

The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) studija provedena je na 4447 pacijenata sa tip 2 dijabetesom, normo-albuminurijom i bar jednim dodatnim faktorom rizika za kardiovaskularna oboljenja, sa ciljem ispitivanja da li terapija olmesartanom može odložiti pojavu mikroalbuminurije.

Tokom srednjoročnog praćenja kroz 3,2 godine, pacijenti su primali olmesartan ili placebo uz druge antihipertenzive, izuzev ACE inhibitora ili blokatora angiotenzin II receptora.

Kao primarni zaključak, studija je pokazala značajno smanjenje rizika u vremenu do pojavljivanja mikroalbuminurije, u korist olmesartana. Nakon prilagođavanja BP razlika, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2% (178 od 2160) pacijenata iz skupine koja je primala olmesartan i 9,8% (210 od 2139) pacijenata iz skupine koja je primala placebo, razvilo je mikroalbuminuriju.

Kao sekundarni zaključak, kardiovaskularni događaji javili su se kod 96 pacijenata (4,3%) u skupini koja je primala olmesartan i 94 pacijenta (4,2%) u skupini koja je primala placebo. Učestalost kardiovaskularne smrtnosti je viša u skupini koja je primala olmesartan u usporedbi sa placebom (15 pacijenata (0,7%) u odnosu na 3 pacijenta (0,1%)), uprkos sličnim omjerima za moždani udar koji nije fatalan (14 pacijenata (0,6%) u odnosu na 8 pacijenata (0,4%)), infarkt miokarda koji nije fatalan (17 pacijenata (0,8%) u odnosu na 26 pacijenata (1,2%)) i smrtnost koja nije povezana sa kardiovaskularnim događajima (11 pacijenata (0,5%) u odnosu na 12 pacijenata (0,5%)). Ukupna smrtnost sa olmesartanom je brojčano povišena (26 pacijenata (1,2%) u odnosu na 15 pacijenata (0,7%)), što je uglavnom uzrokovano većim brojem fatalnih kardiovaskularnih događaja.

The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) istraživanje uticaja olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode kod 577 nasumično izabranih pacijenata iz Japana i Kine sa tip 2 dijabetesom i očitovanom nefropatijom. Tokom srednjoročnog praćenja kroz 3,1 godinu, pacijenti su primali olmesartan ili placebo uz neki drugi antihipertenziv, uključujući i ACE inhibitore.

Primarni mješoviti zaključak (vrijeme do prvog udvostručavanja serumskog kreatinina, završna faza oboljenja bubrega, sa smrtnim ishodom) javio se kod 116 pacijenata u skupini koja je primala

olmesartan (41,1%) i 129 pacijenata u skupini koja je primala placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Sekundarni mješoviti kardiovaskularni zaključak javio se kod 40 pacijenata koji su primali olmesartan (14,2%) i 53 pacijenta koja su primala placebo (18,7%). Ovaj zaključak uključivao je kardiovaskularnu smrt kod 10 (3,5%) pacijenata koji su primali olmesartan u odnosu na 3 (1,1%) pacijenta koja su primala placebo, ukupna smrtnost 19 (6,7%) u odnosu na 20 (7,0%), moždani udar bez fatalnog ishoda 8 (2,8%) u odnosu na 11 (3,9%) i infarkt miokarda bez fatalnog ishoda 3 (1,1%) u odnosu na 7 (2,5%), redom.

Pedijatrijska populacija

Antihipertenzivni učinci olmesartan medoksomila u pedijatrijskoj populaciji ocijenjeni su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji u kojoj su bila uključena 302 pacijenta sa hipertenzijom, u dobi od 6 do 17 godina. Ispitanici su bili svi crne rase i to 112 pacijenata i miješane rasne skupine i to 190 pacijenata, uključujući 38 ispitanika crne rase. Etiologija hipertenzije bila je pretežno esencijalna hipertenzija (87% crne populacije i 67% mješovite populacije). Pacijenti koji su težili od 20 do <35 kg randomizirani su na 2,5 mg (niska doza) ili 20 mg (velika doza) olmesartan medoksomila jednom dnevno, a pacijenti koji su težili \geq 35 kg randomizirani su na 5 mg (niska doza) ili 40 mg (visoka doza) olmesartan medoksomila jednom dnevno. Olmesartan medoksomil je značajno smanjio sistolni i dijastolni krvni pritisak u zavisnosti o dozi ovisnoj o tjelesnoj težini. Olmesartan medoksomil na nižim i visokim dozama značajno je smanjio sistolni krvni pritisak za 6,6 i 11,9 mmHg. Taj je efekat također opažen tokom 2 sedmične randomizirane faze povlačenja, pri čemu su oba sistolička i dijastolička krvna pritiska pokazala statistički značajan oporavak u skupini koja je primala placebo u usporedbi s olmesartan grupom. Liječenje je bilo djelotvorno i kod pedijatrijskih bolesnika s primarnom i sekundarnom hipertenzijom. Kod odraslih je bilo zabilježeno manje smanjenje krvnog pritiska kod crnih bolesnika.

U istom istraživanju, 59 pacijenata u dobi od 1 do 5 godina koji su težili \geq 5 kg primili su 0,3 mg / kg olmesartan medoksomila jednom dnevno kroz tri sedmice u open-label fazi, a zatim su randomizirani za primanje olmesartan medoksomil ili placebo u dvostruko slijepoj fazi. Na kraju druge sedmice povlačenja, srednji sistolički / dijastolički krvni pritisak bio je 3/3 mmHg niži u grupi randomiziranoj sa olmesartan medoksomilom; ova razlika u krvnom pritisku nije bila statistički značajna (95% C.I. -2 do 7 / -1 do 7).

Ostale informacije

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i distribucija

Olmesartan medoksomil je prolijek. Brzo se pretvara u farmakološki aktivan metabolit, olmesartan, pomoću esteraza u mukozi crijeva i krvi u portnoj veni tokom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

Nije otkriven intaktni olmesartan medoksomil ili intaktni bočni lanac medoksomil dijela u plazmi ili ekskretima. Srednja apsolutna bioraspoloživost olmesartana iz formulacije tablete je bila 25,6%. Srednja najveća koncentracija olmesartana u plazmi (C_{max}) se postiže u roku od oko 2 sata nakon oralnog doziranja olmesartan medoksomila, i koncentracije olmesartana u plazmi se povećavaju približno linearno sa povećanjem pojedinačnih oralnih doza do 80 mg.

Hrana je imala minimalan efekat na bioraspoloživost olmesartana, i stoga, olmesartan medoksomil se može uzimati sa ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu primjećene nikakve klinički relevantne razlike koje se odnose na spol.

Olmesartan se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (99,7%), ali potencijal za klinički značajne interakcije izmještanja vezivanja za proteine između olmesartana i drugih lijekova sa visokim afinitetom za proteine plazme koji se istovremeno primjenjuju je nizak (što je potvrđeno nedostatkom klinički značajne interakcije između olmesartan medoksomila i varfarina). Vezivanje olmesartana za krvne stanice je neznatno. Srednji volumen distribucije nakon intravenoznog doziranja je nizak (16-29 L).

Biotransformacija i eliminacija

Ukupni plazma klirens je bio tipično 1,3 L/h (CV, 19%), i bio je relativno spor u poređenju sa hepatičkim krvnim protokom (ca 90 L/h). Nakon pojedinačne oralne doze ^{14}C -označenog olmesartan medoksomila, 10-16% primjenjene radioaktivnosti je bilo izlučeno u urinu (velika većina u roku od 24 sata od primjene doze), a ostatak obnovljene radioaktivnosti je bio izlučen u fecesu. Na osnovu sistemske raspoloživosti od 25,6%, može se izračunati da je apsorbirani olmesartan bio uklonjen renalnim izlučivanjem (ca 40%) i hepato-bilijarnom ekskrecijom (ca 60%). Sva obnovljena radioaktivnost je bila identificirana kao olmesartan. Nije otkriven nikakav drugi značajan metabolit. Enterohepatičko recikliranje olmesartana je minimalno. Pošto se velika količina olmesartana izlučuje bilijarnim putem, kontraindicirana je upotreba u pacijenata sa bilijarnom opstrukcijom (pogledati poglavlje 4.3).

Krajnji poluživot eliminacije olmesartana varira između 10 i 15 sati nakon višestrukog oralnog doziranja. Steady state koncentracije postignute su nakon prvih nekoliko doza i nikakva daljna akumulacija nije bila evidentna nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Renalni klirens je bio približno 0,5-0,7 L/h i nije zavisio od doze.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika olmesartana proučavana je kod pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata dobi od 1 do 16 godina. Klirens olmesartana kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom kod odraslih pacijenata prilagođenih tjelesnom težinom.

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka kod pedijatrijskih ispitanika s oštećenjem bubrega.

Stariji (stariji od 65 godina):

U hipertenzivnih pacijenata, AUC pri steady state koncentracijama je bio povećan za ca 35% u starijih osoba (65 - 75 godina starosti) i za cca 44% u veoma starih osoba (≥ 75 godina starosti) u poređenju sa grupom mlađe dobi. Ovo može da bude u vezi sa smanjenjem renalne funkcije kod ove grupe pacijenata.

Oštećenje bubrega:

U pacijenata sa oštećenjem bubrega, AUC pri steady state koncentracijama je bio povećan za 62%, 82% i 179% u pacijenata sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima (pogledati poglavlja 4.2, 4.4).

Oštećenje jetre:

Nakon primjene pojedinačne doze, AUC vrijednosti olmesartana su bile 6% više u pacijenata sa blagim oštećenjem jetre i 65% više u pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre nego u njihovim odgovarajuće spojenim zdravim ispitanicima. Slobodna frakcija olmesartana 2 sata nakon uzimanja doze u zdravih ispitanika, u pacijenata sa blagim oštećenjem jetre i u pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre je bila 0,26%, 0,34% i 0,41%, za svaki pojedinačno. Nakon ponovljenog doziranja kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre, srednji AUC za olmesartan je ponovo bio 65% viši nego kod odgovarajuće spojenih zdravih ispitanika. Srednje vrijednosti c_{max} bile su slične kod ispitanika

sa oštećenjem jetre i zdravih ispitanika. Olmesartan medoksomil nije bio evaluiran u pacijanta sa teškim oštećenjem jetre (pogledati poglavlja 4.2, 4.4).

Interakcije sa drugim lijekovima

Kolesevelam - supstanca koja djeluje na izdvajanje žučne kiseline:

Istovremena primjena 40 mg olmesartan medoksomila i 3750 mg kolesevelam hidrohlorida kod zdravih ispitanika rezultirala je 28% sniženjem C_{max} i 39% sniženjem AUC olmesartana. Manji uticaj, 4% i 15% umanjene vrijednosti C_{max} i AUC primijećene su kada se olmesartan medoksomil primjenjivao 4 sata prije kolesevelam hidrohlorida.

Poluvrijeme eliminacije olmesartana smanjeno je za 50 - 52% bez obzira da li je primjenjivan istovremeno ili 4 sata prije kolesevelam hidrohlorida (pogledati poglavlje 4.5).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama hronične toksičnosti na pacovima i psima, olmesartan medoksomil je pokazao slične efekte kao i drugi antagonisti AT_1 receptora i ACE inhibitori: povećana urea u krvi (BUN) i kreatinin (kroz funkcionalne promjene na bubrezima uzrokovane blokiranjem AT_1 receptora); smanjenje težine srca; redukcija parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit); histološke indikacije oštećenja bubrega (regenerativne lezije epitela bubrega, zadebljanje bazalne membrane, dilatacija tubula). Ova neželjena dejstva uzrokovana farmakološkim djelovanjem olmesartan medoksomila su se također javila u predkliničkim ispitivanjima drugih antagonista AT_1 receptora i ACE inhibitora i mogu se smanjiti istovremenom oralnom primjenom natrijum hlorida.

U obje vrste je primijećena povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih ćelija bubrega. Ove promjene, koje su tipični efekat klase ACE inhibitora i drugih antagonista AT_1 receptora izgleda da nemaju kliničku relevantnost.

Poput drugih antagonista AT_1 receptora, pronađeno je da olmesartan medoksomil povećava incidencu prekida hromozoma u ćelijskim kulturama in vitro. Nisu primijećeni nikakvi relevantni efekti u nekoliko in vivo studija korištenjem olmesartan medoksomila pri veoma visokim oralnim dozama do 2000 mg/kg. Sveukupni podaci sveobuhvatnog testiranja genotoksičnosti sugerišu da nije vjerovatno da olmesartan vrši genotoksični efekat pod uslovima kliničke upotrebe.

Olmesartan medoksomil nije bio kancerogen ni u pacova u dvogodišnjoj studiji niti u miševa kad su se ispitivali u dvije šestomjesečne studije kancerogenosti korištenjem transgenih modela.

U reproduktivnim studijama na pacovima, olmesartan medoksomil nije uticao na fertilitet i nema dokaza o teratogenom efektu. Ono što je zajedničko sa drugim antagonistima angiotenzina II, preživljavanje poroda je bilo smanjeno nakon izlaganja olmesartan medoksomilu i karlična dilatacija bubrega je viđena nakon izlaganja ženki u kasnoj trudnoći i dojenju. Zajedničko sa drugim antihipertenzivnim sredstvima, olmesartan medoksomil se pokazao kao više toksičan kod trudnih zečica nego trudnih ženki pacova, međutim, nije bilo indikacije o fetotoksičnom efektu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Mikrokristalna celuloza

Laktoza monohidrat

Hidroksipropil celuloza

Nisko substituirana hidroksipropil celuloza

Magnezijum stearat

Omotač tablete

Titanij dioksid (E171)

Talk

Hipromeloza

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Laminirano poliamid/aluminijum/polivinil hlorid/aluminijum blister pakovanje.

Pakovanje sa 28 filmom obloženih tableta.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12 489 Berlin
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12 489 Berlin
Njemačka

Laboratorios Menarini, S.A.
Alfonso XII. 587
08918 Badalona (Barcelona)
Španija

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13,
01097 Dresden
Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II,
71 000 Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Menartan 10 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-10443/21 od 18.05.2023.

Menartan 20 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-10444/21 od 18.05.2023.

Menartan 40 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-10445/21 od 18.05.2023.

9. Datum revizije sažetka karakteristika lijeka

11.07.2023.