

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revival, 10 mg, tabletki powlekane  
Revival, 20 mg, tabletki powlekane  
Revival, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg olmesartanu medoksomilu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Revival, 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 61,6 mg laktozy jednowodnej.  
Revival, 20 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 123,2 mg laktozy jednowodnej.  
Revival, 40 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 246,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Revival, 10 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym oznaczeniem C13.  
Revival, 20 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym oznaczeniem C14.  
Revival, 40 mg, tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym oznaczeniem C15.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.  
Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

## Dawkowanie:

### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu to 10 mg podawane jeden raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane tą dawką, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg jeden raz na dobę (dawka optymalna). Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia krwi, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do maksymalnej dobowej dawki, wynoszącej 40 mg lub można wprowadzić dodatkowo leczenie hydrochlorotiazylem.

Działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu zaznacza się w sposób istotny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a maksimum osiąga po około 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy to brać pod uwagę u każdego pacjenta w przypadku rozważania zmiany dawkowania.

### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz poniżej informacje dotyczące dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek). Jeżeli jest wymagane zwiększanie dawki do maksymalnej dawki 40 mg na dobę należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Maksymalna dawka dobową u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min) to 20 mg olmesartanu medoksomilu jeden raz na dobę. Doświadczenie ze stosowaniem większych dawek w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min), z uwagi na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania zalecanej dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, zaś maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. Należy ściśle kontrolować ciśnienie tętnicze i czynność nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. Ponieważ brak doświadczeń z podawaniem olmesartanu medoksomilu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie wolno stosować olmesartanu medoksomilu u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

### *Dzieci i młodzież*

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat:

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat to 10 mg podawane jeden raz na dobę. U dzieci, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane tą dawką, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg jeden raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia krwi, u dzieci o masie ciała  $\geq 35$  kg dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 40 mg. U dzieci o masie ciała < 35 kg, nie należy przekraczać dawki wynoszącej 20 mg na dobę.

Dzieci w innym wieku:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności olmesartanu medoksomilu u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie należy stosować olmesartanu medoksomilu u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podawania:

W celu ułatwienia stosowania, zaleca się przyjmowanie produktu Revival codziennie o tej samej porze, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków, na przykład w porze śniadania. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Nie należy żuć tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Revival z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej:**

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu w organizmie spowodowanym intensywnym leczeniem diuretycznym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Stany te należy wyrównać przed podaniem olmesartanu medoksomilu.

#### **Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:**

U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych objawów w przypadku podawania antagonistów receptora angiotensyny II.

#### **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:**

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych preparatami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

#### **Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:**

Podczas podawania olmesartanu medoksomilu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak doświadczenia w podawaniu olmesartanu medoksomilu

pacjentom po niedawno przebyтым przeszczepieniu nerki lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <12 ml/min).

#### **Zaburzenia czynności wątroby:**

Ponieważ brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się podawania olmesartanu medoksomilu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 – zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby).

#### **Hiperkaliemia:**

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii.

Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, która może prowadzić do zgonu, jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu we krwi i (lub) u pacjentów, u których współistnieją te czynniki ryzyka.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka i rozważyć inne możliwości leczenia (patrz również punkt poniżej „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)”).

Za główne czynniki ryzyka hiperkaliemii uważa się:

- Cukrzycę, zaburzenia czynności nerek, wiek (>70 lat)
- Stosowanie w skojarzeniu z innym/innymi lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) z suplementami potasu. Niektóre leki lub grupy leków mogą powodować hiperkaliemię: substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim.
- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe zaostrzenie choroby nerek (np. choroby zakaźne), rozpad komórek (np. ostre niedokrwienie kończyny, rozpad mięśni szkieletowych, rozległy uraz).

U pacjentów z grupy ryzyka zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

#### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):**

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### **Lit:**

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego podawania soli litu i olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.5).

**Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej; kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu:**

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas podawania olmesartanu medoksomilu pacjentom ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową.

**Pierwotny hiperaldosteronizm:**

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego powodu nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u tych pacjentów.

**Enteropatia typu celiakii:**

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznowiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa).

**Obrzęk naczynioruchowy jelit:**

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II [w tym olmesartanem] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie olmesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

**Różnice etniczne:**

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu jest nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

**Ciąża:**

Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

**Inne:**

Podobnie jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może doprowadzić do wystąpienia zawału serca lub udaru niedokrwiennego mózgu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Wpływ innych produktów leczniczych na olmesartan medoksomil:

#### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe:*

Działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II lub aliskiren:*

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Suplementy potasu i leki moczopędne oszczędzające potas:*

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron można spodziewać się zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi podczas jednoczesnego stosowania olmesartanu medoksomilu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna) (patrz punkt 4.4). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):*

NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach > 3g/dobę oraz inhibitory COX-2) i antagoniści receptora angiotensyny II mogą działać synergistycznie zmniejszając współczynnik przesączania kłębuszkowego. Istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i antagonistów angiotensyny II. Zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia oraz regularne nawadnianie pacjenta.

Dodatkowo, jednoczesne stosowanie może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II, prowadząc do częściowej utraty ich skuteczności.

#### *Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:*

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodoru jako substancji wiążącej kwasy żółciowe zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe i maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi oraz skraca okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ). Podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru zmniejsza interakcję produktów. Należy rozważyć podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

#### *Inne substancje:*

Obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności olmesartanu po podaniu leków o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy). Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu z warfaryną i digoksyną nie wpływa na jego farmakokinetykę.

### Wpływ olmesartanu medoksomilu na inne produkty lecznicze:

#### *Lit:*

W czasie jednoczesnego podawania soli litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę i antagonistami angiotensyny II opisywano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie toksyczności litu. Z tego powodu nie zaleca się stosowania skojarzenia olmesartanu medoksomilu z solami litu (patrz punkt 4.4). Jeśli skojarzenie takie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy.

#### *Inne substancje:*

Substancje, które oceniano w badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, to: warfaryna, digoksyna, leki o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy), hydrochlorotiazyd i prawastatyna. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji, a w szczególności olmesartan medoksomil nie wpływał w istotnym stopniu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny.

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na ludzkie enzymy cytochromu P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczurów. Z tego powodu nie przeprowadzono badań *in vivo* nad interakcjami ze znanymi inhibitorami i induktorami enzymów cytochromu P450 i nie należy oczekiwać żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

#### **Dzieci i młodzież**

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie wiadomo, czy interakcje występujące u dzieci są podobne do tych, które występują u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów angiotensyny II, podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na antagonistów angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

Jeśli narażenie na antagonistów angiotensyny II wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów angiotensyny II należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Olmesartan przenika do mleka karmiących samic szczura, ale nie wiadomo czy olmesartan przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na brak danych odnośnie stosowania olmesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Revival, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revival może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub zmęczenie, które mogą zaburzać zdolność reagowania.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Revival są bóle głowy (7,7%), objawy grypopodobne (4,0%) i zawroty głowy (3,7%).

W badaniach dotyczących monoterapii, kontrolowanych placebo, jedynym działaniem niepożądanym związanym jednoznacznie z podawaniem lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% wśród przyjmujących placebo).

Częstość występowania była również nieco większa u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, w odniesieniu do: hipertriglicerydemii (2,0% w porównaniu z 1,1%) i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (1,3% w porównaniu z 0,7%).

##### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych:**

Działania niepożądane produktu Revival zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i uzyskane ze zgłoszeń spontanicznych zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertriglicerydemia	Często
	Hiperurykemia	Często
	Hiperkaliemia	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często



	Ból głowy	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli	Często
	Zapalenie gardła	Często
	Kaszel	Często
	Nieżyt błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieżyt żołądka i jelit	Często
	Biegunka	Często
	Ból brzucha	Często
	Nudności	Często
	Niestrawność	Często
	Wymioty	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Rzadko
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Osutka	Niezbyt często
	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów	Często
	Ból pleców	Często
	Ból kości	Często
	Ból mięśni	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz	Często
	Zakażenie dróg moczowych	Często
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
	Niewydolność nerek	Rzadko

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból	Często
	Ból w klatce piersiowej	Często
	Obrzęki obwodowe	Często
	Objawy grypopodobne	Często
	Zmęczenie	Często
	Obrzęk twarzy	Niezbyt często
	Oslabienie	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często
	Letarg	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Rzadko

\*Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania olmesartanu medoksomilu było monitorowane w grupie 361 dzieci i młodzieży, w wieku od 1 roku do 17 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne do występujących u osób dorosłych, częstotliwość występowania poniższych działań niepożądanych jest większa u dzieci:

- Krwawienie z nosa jest często występującym działaniem niepożądanym u dzieci (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), którego nie odnotowano u osób dorosłych.
- W ciągu 3 tygodni badania z podwójnie ślepą próbą częstość występowania zawrotów głowy i bólu głowy była prawie dwukrotnie większa u dzieci w wieku 6-17 lat, które stosowały wysokie dawki olmesartanu medoksomilu.

Ogólny profil bezpieczeństwa olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży nie różni się znacznie od profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi)*

U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia jest nieznacznie zwiększona - z występującej rzadko do występującej niezbyt często.

##### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny

zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania leku u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta z zastosowaniem leczenia objawowego i podtrzymującego.

Brak informacji dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu z organizmu za pomocą dializy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II, kod ATC: C09C A08.

##### Mechanizm działania/ Właściwości farmakodynamiczne

Olmesartan medoksomil jest silnym, działającym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptorów angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>). Uważa się, że blokuje wszystkie działania angiotensyny II zależne od pobudzania receptora AT<sub>1</sub>, bez względu na źródło lub drogę syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) prowadzi do zwiększenia aktywności reniny oraz stężeń angiotensyny I i II i niewielkiego zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu.

Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu na naczynia krwionośne w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego poprzez wpływ na receptor typu 1 (AT<sub>1</sub>).

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W nadciśnieniu tętniczym olmesartan medoksomil prowadzi do zależnego od dawki, długotrwałego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Brak dowodów, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie tętnicze, tachyfilaksja podczas długotrwałego leczenia, czy nawrót nadciśnienia w przypadku przerwania leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godzinny okres przerwy między dawkami. Podawanie olmesartanu medoksomilu raz na dobę prowadziło do podobnego obniżenia ciśnienia tętniczego, jak podawanie tej samej całkowitej dawki w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Podczas leczenia ciągłego maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia. Stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazylem olmesartan medoksomil wykazuje addytywne działanie, a takie skojarzenie jest dobrze tolerowane.

Wpływ olmesartanu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

Badanie ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normoalbuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zostało zaprojektowane w celu ustalenia czy leczenie olmesartanem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, poza inhibitorami ACE i antagonistami receptora dla angiotensyny II (AIIIRA).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka odnośnie czasu wystąpienia mikroalbuminurii, na korzyść olmesartanu. Po uwzględnieniu różnic w odniesieniu do ciśnienia tętniczego zmniejszenie tego ryzyka nie było już statystycznie istotne. U 8,2% (178 z 2160) pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 96 pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej olmesartan i u 94 pacjentów (4,2%) z grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa dla olmesartanu w porównaniu do placebo (15 pacjentów [0,7%] wobec 3 pacjentów [0,1%]) pomimo podobnej częstości występowania udaru niezakończonego zgonem (14 pacjentów [0,6%] wobec 8 pacjentów [0,4%]), zawału serca niezakończonego zgonem (17 pacjentów [0,8%] wobec 26 pacjentów [1,2%]) i zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (11 pacjentów [0,5%] wobec 12 pacjentów [0,5%]). Śmiertelność ogólna była większa liczbowo dla olmesartanu (26 pacjentów [1,2%] wobec 15 pacjentów [0,7%]), co wiązało się głównie z większą liczbą zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W randomizowanym badaniu ORIENT (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) przeprowadzonym w Japonii i Chinach, z udziałem 577 pacjentów z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, badano wpływ olmesartanu na wyniki nerkowe i sercowo-naczyniowe. W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (czas do pierwszego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wystąpił u 116 pacjentów w grupie otrzymującej olmesartan (41,1%) i u 129 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (45,4%), (HR 0,97 [95% CI 0,75–1,24];  $p = 0,791$ ). Drugorzędowy złożony sercowo-naczyniowy punkt końcowy wystąpił u 40 pacjentów otrzymujących olmesartan (14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiegokolwiek przyczyny: odpowiednio 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%), udar niezakończony zgonem: 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) oraz zawał serca niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

## Dzieci i młodzież

Przeciwnadciśnieniowe działanie olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną placebo, prowadzonym u 302 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 17 lat. Badana populacja obejmowała kohortę 112 pacjentów tylko rasy czarnej oraz 190 pacjentów różnych ras, w tym 38 pacjentów rasy czarnej. Przyczyną podwyższonego ciśnienia było przeważnie pierwotne nadciśnienie tętnicze występujące u 87% pacjentów w kohorcie rasy czarnej oraz 67% pacjentów w kohorcie różnych ras. Pacjenci o masie ciała od 20 do <35 kg byli randomizowani do grup otrzymujących 2,5 mg (niska dawka) lub 20 mg (wysoka dawka) olmesartanu medoksomilu raz na dobę, natomiast pacjenci o masie ciała  $\geq 35$  kg byli randomizowani do grup otrzymujących 5 mg (niska dawka) lub 40 mg (wysoka dawka) olmesartanu medoksomilu raz na dobę. Olmesartan medoksomil powoduje znaczące zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi zależnie od dawki. Podawany zarówno w niskich jak i wysokich dawkach znacząco zmniejszał ciśnienie skurczowe krwi odpowiednio o 6,6 oraz 11,9 mmHg w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Efekt ten obserwowano również podczas 2-tygodniowej randomizowanej fazy prowadzonej z odstawieniem produktu leczniczego, przy czym zarówno średnie skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi znamienne statystycznie wzrosło w grupie placebo w porównaniu z grupą przyjmującą olmesartan medoksomil. Zarówno u pacjentów z pierwotnym jak i wtórnym nadciśnieniem leczenie było skuteczne. Obniżenie ciśnienia krwi było mniejsze u pacjentów rasy czarnej, jak zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

W tym samym badaniu, 59 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat o masie ciała  $\geq 5$  kg przyjmowało 0,3 mg/kg olmesartan medoksomil raz na dobę przez 3 tygodnie w otwartej fazie, a następnie byli randomizowani do grup przyjmujących olmesartan medoksomil lub placebo w fazie z podwójnie ślepą próbą. Pod koniec drugiego tygodnia odstawiania produktu leczniczego średnie skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi było niższe o 3/3 mmHg u pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej olmesartan medoksomil, a różnica ciśnienia nie była statystycznie istotna (95% CI -2 do 7 / -1 do 7).

## Inne informacje

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, olmesartanu, pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w krwi żyły wrotnej w czasie wchłaniania z przewodu pokarmowego.

Nie wykryto samego olmesartanu medoksomilu ani łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu w osoczu krwi ani wydalinach organizmu. Średnia bezwzględna biodostępność olmesartanu podanego w postaci tabletek wynosiła 25,6%.

Średnie maksymalne osoczowe stężenie ( $C_{max}$ ) olmesartan osiąga w ciągu około 2 godzin po podaniu doustnym olmesartanu medoksomilu; osoczowe stężenie olmesartanu zwiększa się w przybliżeniu liniowo podczas zwiększania pojedynczej dawki doustnej, aż do dawki około 80 mg.

Posiłki mają minimalny wpływ na biodostępność olmesartanu i z tego powodu olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic zależnych od płci w farmakokinetyce olmesartanu.

Olmesartan w dużym stopniu wiązany jest z białkami osocza (99,7%). Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami polegająca na wypieraniu olmesartanu z połączeń z białkami. Ma ona jednak małe znaczenie kliniczne, co potwierdza brak istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem a warfaryną. Stopień wiązania olmesartanu z krwinkami jest pomijalny. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożyłnej jest mała (16 – 29 l).

### Metabolizm i eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosił zazwyczaj 1,3 l/godz (CV, 19%) i był stosunkowo mały w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu znakowanego węglem  $^{14}C$ , 10 - 16% podanego izotopu promieniotwórczego wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a pozostałą ilość stwierdzano w kale. Na podstawie ogólnoustrojowej dostępności, wynoszącej 25,6%, można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i przez wątrobę (około 60%). Cała wykryta promieniotwórczość pochodziła z olmesartanu. Nie wykryto innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie tego leku u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po wielokrotnym doustnym podaniu olmesartanu, końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji leku wahał się między 10 a 15 godzinami. Stężenie w stanie stacjonarnym lek osiągał po podaniu pierwszych kilku dawek i nie obserwowano dalszej kumulacji po 14 dniach ciągłego podawania leku. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5 – 0,7 l/godz i był niezależny od dawki.

## Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka olmesartanu była badana u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 16 lat. Klirens olmesartanu u dzieci i młodzieży był podobny do klirensu u osób dorosłych po uwzględnieniu masy ciała.

Brak jest dostępnych informacji dotyczących farmakokinetyki u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek.

### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi):*

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, AUC (pole powierzchni pod krzywą) w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 35% u pacjentów w podeszłym wieku (65 – 75 lat) i o około 44% u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (> 75 lat), w porównaniu z pacjentami młodszymi. Może to być przynajmniej częściowo związane z pogorszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów.

### *Zaburzenia czynności nerek:*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, AUC w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 62%, 82% i 179% u pacjentów z odpowiednio łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki, wartości AUC dla olmesartanu były o 6% i 65% większe u pacjentów z odpowiednio łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **Interakcje produktu**

### *Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:*

Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodorku zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  o 28% oraz zmniejszenie AUC olmesartanu o 39%. W przypadku podania olmesartanu medoksomilu 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku obserwowano słabsze działanie, tj. zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC odpowiednio o 4% i 15%. Okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu został skrócony o 50 – 52% niezależnie czy był podany jednocześnie, czy 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodorku (patrz punkt 4.5).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzonych na szczurach i psach olmesartan medoksomil wykazywał podobne działania jak inne leki z grupy antagonistów receptora  $AT_1$  i inhibitorów ACE: zwiększenie stężenia mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi (poprzez czynnościowe zmiany w nerce wywołane zablokowaniem receptorów  $AT_1$ ); zmniejszenie masy mięśnia sercowego; zmniejszenie parametrów czerwonych (liczba erytrocytów, stężenie

hemoglobiny, wartość hematokrytu); potwierdzone histologicznie uszkodzenia nerki (zmiany regeneracyjne nabłonka nerkowego, pogrubienie błony podstawnej, poszerzenie cewek nerkowych). Powyższe objawy niepożądane, będące wynikiem farmakologicznego działania olmesartanu medoksomilu, obserwowane także w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na innych antagonistach receptora AT<sub>1</sub> oraz inhibitorach ACE, można ograniczyć przez jednoczesne doustne podawanie sodu chlorku. U zwierząt obu gatunków obserwowano zwiększoną aktywność reniny w osoczu oraz przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Powyższe zmiany, które są objawem typowym dla grupy inhibitorów ACE i antagonistów receptora AT<sub>1</sub>, wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT<sub>1</sub>, zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Natomiast nie obserwowano podobnego znaczącego działania w kilku badaniach przeprowadzonych *in vivo* z zastosowaniem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach sięgających 2000 mg/kg. Obszerne dane dotyczące badań genotoksyczności sugerują, że występowanie genotoksycznego działania olmesartanu w warunkach klinicznych jest bardzo mało prawdopodobne. Olmesartan medoksomil nie wykazywał działania rakotwórczego ani w badaniu przeprowadzonym na szczurach, trwającym 2 lata, ani w dwóch sześciomiesięcznych badaniach oceniających rakotwórczość w modelu transgenicznym myszy.

W badaniach rozrodczości przeprowadzonych na szczurach olmesartan medoksomil nie wpływał na płodność i nie wykazywał działania teratogennego. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, narażenie samic szczura na olmesartan medoksomil w późnej fazie ciąży i w okresie laktacji prowadziło do poszerzenia miedniczek nerkowych u samic i mniejszej przeżywalności potomstwa. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II wykazano, że olmesartan medoksomil był bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królików niż dla ciężarnych samic szczurów, jednakże nie obserwowano toksycznego wpływu na płód.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Hypromeloza

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**



3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 14, 28, 56, 98 i 10 x 28 tabletek powlekanych w blistrach.

Opakowania zawierające 10, 50, i 500 tabletek powlekanych w blistrach z perforacją umożliwiającą oddzielenie poszczególnych tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

1611 Luksemburg

Luksemburg

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11404/ 11403/ 11402

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.08.2010

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.01.2025