

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revival Plus,	20 mg + 12,5 mg,	tabletki powlekane
Revival Plus,	20 mg + 25 mg,	tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 110,7 mg laktozy jednowodnej.

Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 98,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, czerwono-żółte, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 8,5 mm z jednostronnie wytłoczonym symbolem C22.

Revival Plus, 20 mg + 25 mg, różowawe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 8,5 mm, z jednostronnie wytłoczonym symbolem C24.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy złożony Revival Plus jest wskazany do stosowania przez dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Revival Plus nie jest przeznaczony do stosowania podczas rozpoczynania leczenia, ale jest wskazany dla pacjentów, u których dawka 20 mg olmesartanu medoksomilu nie zapewnia dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego. Revival Plus jest podawany raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg na leczenie produktem złożonym, pamiętając, iż

maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia olmesartanem medoksomilem (patrz punkt 5.1). Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Produkt Revival Plus zawierający 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg.

Produkt Revival Plus zawierający 20 mg olmesartanu medoksomilu + 25 mg hydrochlorotiazydu może być podawany pacjentom, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia produktem złożonym Revival Plus o mocy 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

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

Pacjentom w podeszłym wieku zaleca się takie samo dawkowanie złożonego produktu leczniczego jak dla osób dorosłych.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Jeżeli Revival Plus jest stosowany przez pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min), zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4). Revival Plus jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Revival Plus należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują już leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe wskazane jest ścisłe monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Produktu leczniczego Revival Plus nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2), cholestazą lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Revival Plus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Tabletkę należy połączyć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne, którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1) lub inne substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Revival Plus 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 spowodowanymi intensywnym leczeniem diuretycznym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Należy wyrównać te zaburzenia przed podaniem produktu leczniczego Revival Plus.

##### **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 wiązane z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek.

##### **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 produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

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

Produktu Revival Plus nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30 \text{ ml/min}$  i  $< 60 \text{ ml/min}$ ) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże u tych pacjentów Revival Plus należy podawać ostrożnie; zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem ciężkich leków moczopędnych. W przypadku pogarszającej się czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego. Brak doświadczenia z podawaniem Revival Plus pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

##### **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.

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

Obecnie brak doświadczenia w leczeniu olmesartanem medoksomilem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dodatkowo, niewielkie zmiany równowagi wodno - elektrolitowej występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby. Z tego powodu należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Przeciwwskazane jest stosowanie leku Revival Plus przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkty 4.3 i 5.2).

**Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej; kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:**

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów 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. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Revival Plus u tych pacjentów.

**Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy:**

Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w jawną cukrzycę.

Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

**Zaburzenia elektrolitowe:**

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegawcze zaburzeń równowagi wodno - elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

Największe ryzyko wystąpienia hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów, u których dochodzi do gwałtownego zwiększonego wydalania moczu, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Revival Plus, na receptory angiotensyny II (AT<sub>1</sub>), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Revival Plus (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest ogólnie łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być nierozpoznana nadczynność przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia.

**Lit:**

Podobnie jak w przypadku innych produktów złożonych zawierających antagonistów receptora angiotensyny II oraz tiazidy, nie zaleca się jednoczesnego podawania soli litu i produktu Revival Plus (patrz punkt 4.5.).

**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.

**Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:**

Hydrochlorotiazyd, należący do grupy sulfonamidów, może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe postępowanie to jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta jest nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

**Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:**

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

**Ostra toksyczność na układ oddechowy:**

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Revival Plus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### **Różnice etniczne:**

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora 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.

#### **Test antydopingowy:**

Hydrochlorotiazyd wchodzący w skład produktu Revival Plus może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

#### **Ciąża:**

Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora 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 receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### **Inne:**

Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku uogólnionych zmian miażdżycowych, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego toczenia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Produkt leczniczy Revival Plus 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**

### **Możliwe interakcje dotyczące zarówno olmesartanu medoksomilu jak i hydrochlorotiazydu**

#### ***Jednoczesne stosowanie nie zalecane***

##### ***Lit:***

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę i rzadziej z antagonistami receptora angiotensyny II opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Dodatkowo, klirens nerkowy litu zmniejsza się podczas podawania tiazydów i w związku z tym ryzyko zatrucia litem może się zwiększać. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Revival Plus i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli skojarzenie takie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

### ***Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności***

#### ***Baklofen:***

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

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

NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy (> 3 g / dobę), inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnieni pacjenci lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle przemijająca. Dlatego takie skojarzenia należy podawać ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów i rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

### ***Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć***

#### ***Amifostyna:***

Może wystąpić nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

#### ***Inne leki przeciwnadciśnieniowe:***

Działanie obniżające ciśnienie krwi produktu Revival Plus może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

#### ***Alkohol, barbiturany, opioidy lub leki przeciwdepresyjne:***

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

### ***Możliwe interakcje dotyczące olmesartanu medoksomilu***

#### ***Jednoczesne stosowanie nie zalecane***

#### ***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).

#### ***Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w osoczu:***

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych produktów wpływających na układ renina-angiotensyna, 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 produktami leczniczymi, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna, inhibitory ACE) (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania preparatów, które wpływają na stężenie potasu oraz produktu Revival Plus zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

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

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodorku 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 chlorowodorku zmniejsza interakcję produktów. Należy rozważyć

podawanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru (patrz punkt 5.2).

***Dodatkowe informacje:***

Po leczeniu produktami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenek glinowo-magnezowy) obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności olmesartanu.

Olmesartan medoksomil nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny.

Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu z prawastatyną u zdrowych osób nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnego z leków.

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 należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe enzymy cytochromu P450.

**Możliwe interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu**

***Jednoczesne stosowanie nie zalecane***

*Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w osoczu:*

Utrata potasu powodowana przez hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4) może zostać nasiloną podczas jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych prowadzących do utraty potasu i hipokaliemii (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu, leki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G lub pochodne kwasu salicyłowego). W związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

***Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności***

*Sole wapnia:*

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na jego zmniejszone wydalanie. Jeżeli istnieje konieczność stosowania suplementacji wapnia, należy kontrolować jego stężenie i odpowiednio do wyniku modyfikować dawkę wapnia.

*Żywice - kolestyramina i kolestypol:*

Żywice jonowymiennie zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

*Glikozydy naparstnicy:*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana działaniem hydrochlorotiazydu może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy.

*Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi:*

Podczas podawania produktu Revival Plus z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu we krwi (np. glikozydy naparstnicy i leki przeciwartmiczne) oraz z lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi) zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu we krwi i badanie EKG - hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym powstawaniu częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid).
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyli).
- niektóre leki przeciwpyszotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).



- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

*Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna):*

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających.

*Leki o działaniu przeciwocholinergicznym (np. atropina, biperyden):*

Prowadzą do zwiększenia dostępności biologicznej tiazydowych leków moczopędnych przez zwolnienie motoryki jelit oraz szybkości opróżniania żołądka.

*Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina):*

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

*Metformina:*

Należy ostrożnie stosować metforminę ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

*Beta-adrenolityki i diazoksyd:*

Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta- adrenolityków i diazoksydu.

*Aminy presyjne (np. noradrenalina):*

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

*Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol):*

Konieczne może być dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

*Amantadyna:*

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

*Leki o działaniu cytotoksycznym (np. cyklofosfamid, metotreksat):*

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku (mielosupresyjne).

*Salicylany:*

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów hydrochlorotiazyd może nasilać toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

*Metylodopa:*

Opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.

*Cyklosporyna:*

Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań charakterystycznych dla dny moczanowej.

*Tetracykliny:*

Jednoczesne stosowanie tetracyklin i leków tiazydowych powoduje ryzyko zwiększenia stężenia mocznika w osoczu krwi, wywołanego przez tetracykliny. Ta interakcja prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

## 4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

### Ciąża (patrz punkt 4.3)

Ze względu na wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Revival Plus w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie produktu leczniczego Revival Plus jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Olmesartan medoksomil:*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora 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 danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka odnośnie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRAs 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 punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

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

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

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo - łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obręzków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

### Karmienie piersią

#### *Olmesartan medoksomil:*

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Revival Plus podczas karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania i zaleca się podawanie innych preparatów, o

ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach powodują intensywną diurezę, hamując wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Revival Plus podczas karmienia piersią. Jeśli Revival Plus jest stosowany podczas karmienia piersią, należy podawać możliwie najmniejszą dawkę.

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

Revival Plus wywiera 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 wpływać na zdolność reagowania.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Revival Plus są bóle głowy (2,9%), zawroty głowy (1,9%) i zmęczenie (1,0%).

Hydrochlorotiazyd może powodować lub nasilać niedobór objętości wewnątrznaczyniowej, co z kolei może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1155 pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd w dawkach 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg oraz 466 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 21 miesięcy, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd była podobna do występującej w grupie kontrolnej. Także częstość odstawiania leku z powodu działań niepożądanych była podobna dla produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd 20 mg + 12,5 mg – 20 mg + 25 mg (2%) i placebo (3%). Wydaje się, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil/hydrochlorotiazyd w stosunku do grupy kontrolnej była niezwiązana z wiekiem (<65 lat w porównaniu z ≥ 65 lat), płcią ani rasą, chociaż częstość występowania zawrotów głowy była większa u pacjentów w wieku ≥75 lat.

Dodatkowo, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Revival Plus w większej dawce skojarzonej zbadano w badaniach klinicznych z udziałem 3709 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazylem w dawkach 40 mg + 12,5 mg oraz 40 mg + 25 mg.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu Revival Plus zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu oraz uzyskane ze spontanicznych zgłoszeń, jak również działania niepożądane pojedynczych substancji - olmesartanu medoxomilu i hydrochlorotiazylu, określone na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (≥10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i	Działania niepożądane	Częstość występowania
------------------------	-----------------------	-----------------------

narządów MedDRA		Revival Plus	Olmesartan	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie ślinianek			Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)			Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość aplastyczna			Rzadko
	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna			Rzadko
	Leukopenia			Rzadko
	Neutropenia/agranulocytoza			Rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne		Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja			Niezbyt często
	Cukromocz			Często
	Hiperkalcemia			Często
	Hipercholesterolemia	Niezbyt często		Bardzo często
	Hiperglikemia			Często
	Hiperkaliemia		Rzadko	
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hiperurykemia	Niezbyt często	Często	Bardzo często
	Hipochloremia			Często
	Zasadowica hipochloremiczna			Bardzo rzadko
	Hipokaliemia			Często
	Hipomagnezemia			Często
	Hiponatremia			Często
	Hiperamylazemia			Często
Zaburzenia psychiczne	Apatia			Rzadko
	Depresja			Rzadko
	Niepokój			Rzadko
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Splątanie			Często
	Drgawki			Rzadko
	Zaburzenia świadomości (np. utrata przytomności)	Rzadko		
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Rzadko
	Utrata apetytu			Niezbyt często
	Parestezja			Rzadko

	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często		
	Senność	Niezbyt często		
	Omdlenie	Niezbyt często		
Zaburzenia oka	Zmniejszone wydzielanie łez			Rzadko
	Przemijające niewyraźne widzenie			Rzadko
	Pogorszenie istniejącej krótkowzroczności			Niezbyt często
	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta			Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			Nieznana
	Widzenie na żółto			Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa		Niezbyt często	
	Zaburzenia rytmu serca			Rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość			Rzadko
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)			Rzadko
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		Niezbyt często
	Zakrzepica			Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	
	Duszność			Rzadko
	Śródmiąższowe zapalenie płuc			Rzadko
	Zapalenie gardła		Często	
	Obrzęk płuc			Rzadko
	Niewydolność oddechowa			Niezbyt często
	Nieżyt błony śluzowej nosa		Często	
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4).			Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	Często

	Zaparcie			Często
	Biegunka	Niezbyt często	Często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	
	Podrażnienie żołądka			Często
	Nieżyt żołądka i jelit		Często	
	Wzdęcie			Często
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Rzadko
	Porażenna niedrożność jelit			Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Obrzęk naczynioruchowy jelit		Rzadko	
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego			Rzadko
	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)			Rzadko
	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*		Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Skórne reakcje anafilaktyczne			Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	
	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno			Rzadko
	Wyprysk	Niezbyt często		
	Rumień			Niezbyt często
	Osutka		Niezbyt często	
	Nadwrażliwość na światło			Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reaktywacja tocznia rumieniowatego skórno			Rzadko
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka			Rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Ból stawów	Niezbyt często		

łącznej	Zapalenie stawów		Często	
	Ból pleców	Niezbyt często	Często	
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	
	Oslabienie mięśni			Rzadko
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból kończyn	Niezbyt często		
	Niedowład			Rzadko
	Ból kości		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Rzadko	
	Krwiomocz	Niezbyt często	Często	
	Śródmiąższowe zapalenie nerek			Rzadko
	Niewydolność nerek		Rzadko	
	Zaburzenia czynności nerek			Rzadko
	Zakażenie dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzrodu	Niezbyt często		Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Niezbyt często	
	Ból w klatce piersiowej	Często	Często	
	Obrzęk twarzy		Niezbyt często	
	Zmęczenie	Często	Często	
	Gorączka			Rzadko
	Objawy grypopodobne		Często	
	Letarg		Rzadko	
	Złe samopoczucie	Rzadko	Niezbyt często	
	Ból		Często	
	Obrzęki obwodowe	Często	Często	
	Oslabienie	Niezbyt często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia wapnia we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej		Często	

	Zwiększenie stężenia cukru we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie wartości hematokrytu	Rzadko		
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia lipidów we krwi	Niezbyt często		
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Często	Często
	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko		
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	

\*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.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### 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**

Brak informacji dotyczących swoistych skutków przedawkowania produktu Revival Plus oraz leczenia przedawkowania. Pacjenta należy uważnie obserwować, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku i nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywoływanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania użyteczny może być węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia



pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić niedobór soli i objętości wewnątrznaczyniowej.

Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania olmesartanu to niedociśnienie i tachykardia; może wystąpić także bradykardia. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią) i odwodnieniem, będącymi wynikiem nadmiernej diurezy. Najczęstsze objawy przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwwarytmicznych.

Brak informacji dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu lub hydrochlorotiazydu za pomocą dializoterapii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki,

Kod ATC C09D A08

#### Mechanizm działania / Właściwości farmakodynamiczne

Revival Plus jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, olmesartan medoksomil i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji czynnych wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z substancji podawana osobno.

Produkt Revival Plus podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i stabilne obniżenie ciśnienia krwi przez 24 godziny, między kolejnymi dawkami leku.

Olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>), wykazującym aktywność po podaniu doustnym. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działania angiotensyny II obejmują skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wytwarzania i uwalniania aldosteronu, pobudzenie pracy serca i wchłanianie zwrotne sodu w nerkach. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II, zależne od pobudzenia receptora AT<sub>1</sub> (skurcz naczyń krwionośnych i wydzielanie aldosteronu), w tkankach mięśni gładkich naczyń i nadnerczy. Działanie olmesartanu jest niezależne od źródła i drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu wobec receptorów angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) prowadzi do zwiększenia w aktywności reniny w osoczu i stężenia angiotensyny I i II oraz niewielkiego zmniejszenia osoczowego stężenia aldosteronu.

W leczeniu nadciśnienia, olmesartan medoksomil powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenia ciśnienia tętniczego. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia oraz nawrotu nadciśnienia po nagłym zaprzestaniu leczenia.

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

Podczas leczenia ciągłego, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi następuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i chorobowość 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 (AIIRA).

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%).

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w równoważnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, zwiększenia aktywności reniny w osoczu i zwiększenia wydzielania aldosteronu, a w konsekwencji zwiększonej utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i zmniejszeniu stężenia potasu w surowicy krwi. W oddziaływaniu renina aldosteron pośredniczy angiotensyna II i dlatego jednoczesne podawanie antagonisty receptora angiotensyny II zapobiega utracie potasu powodowanej przez tiazydowe leki moczopędne. W przypadku hydrochlorotiazydu początek działania moczopędnego występuje po około 2 godzinach od podania leku, maksimum po około 4 godzinach, i działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długoterminowa monoterapia hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu wywołuje addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego, nasilające się zazwyczaj wraz ze zwiększeniem dawki każdego składnika leku. W analizie całościowej badań kontrolowanych placebo podawanie produktów złożonych zawierających 20 mg + 12,5 mg i 20 mg + 25 mg olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem prowadziło średnio, po odjęciu efektu placebo, do obniżenia skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi, odpowiednio o 12/7 mm Hg i 16/9 mm Hg. Wiek i płeć nie miały klinicznie istotnego wpływu na wynik leczenia produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem.

Podanie 12,5 mg i 25 mg hydrochlorotiazydu pacjentom, u których stosowanie 20 mg olmesartanu medoksomilu w monoterapii okazało się niewystarczające, prowadziło do addycyjnego obniżenia skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi, oznaczanego podczas monitorowania ambulatoryjnego, odpowiednio o 7/5 mm Hg i 12/7 mm Hg, w porównaniu do wartości wyjściowych podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem, a mierzonych w konwencjonalny sposób odpowiednio o 11/10 mm Hg i 16/11 mm Hg.

Skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem badano w czasie trwającego 1 rok leczenia. Wycofanie terapii olmesartanem medoksomilem, z lub bez jednoczesnej terapii hydrochlorotiazydem, nie prowadziło do nadciśnienia z odbicia.

Wpływ stosowania leku złożonego zawierającego olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową jest obecnie nieznany.

#### Inne informacje:

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmestartan 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.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami

kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

#### *Olmesartan medoksomil:*

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, olmesartanu, pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w krwi wrotnej w czasie absorpcji z przewodu pokarmowego. Nie wykryto samego olmesartanu medoksomilu ani łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu w osoczu krwi ani wydalinach organizmu. Średnia całkowita 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 wraz ze zwiększaniem pojedynczej dawki doustnej aż do 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 w farmakokinetyce olmesartanu istotnych klinicznie różnic zależnych od płci.

Olmesartan w dużym stopniu wiązany jest z białkami osocza krwi (99,7%). Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi substancjami czynnymi, 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 doustnej jest mała (16 – 29 l).

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Po doustnym podaniu olmesartanu medoksomilu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia hydrochlorotiazydu ( $T_{\max}$ ) wynosi średnio 1,5 do 2 godzin od podania dawki leku. Hydrochlorotiazyd w 68% wiąże się z białkami osocza krwi, a jego rzeczywista objętość dystrybucji wynosi 0,83 – 1,14 l/kg.

### Metabolizm i eliminacja

#### *Olmesartan medoksomil:*

Całkowity klirens osoczowy wynosił zazwyczaj 1,3 l/godz (CV, 19%) i był stosunkowo wolny w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$ , 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 wnioskować, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i z żółcią 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, jego końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wahał się między 10 a 15 godzinami. Stężenie w stanie stacjonarnym olmesartan osiągał po podaniu pierwszych kilku dawek i nie obserwowano dalszej kumulacji po 14 dniach ciągłego podawania. Klirens nerkowy olmesartanu wynosił około 0,5 – 0,7 l/godz. i był niezależny od dawki.

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie człowieka i jest wydalany niemalże całkowicie z moczem jako niezmieniona substancja czynna. Około 60% podanej doustnej dawki ulega eliminacji w postaci niezmienionej substancji czynnej w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250 – 300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji hydrochlorotiazydu wynosi 10 – 15 godzin.

#### **Revival Plus**

Dostępność ogólnoustrojowa hydrochlorotiazydu zmniejsza się o 20% po jego łącznym podaniu z olmesartanem medoksomilem, ale ten niewielki spadek nie ma znaczenia klinicznego. Kinetyka olmesartanu nie zmienia się po łącznym podaniu z hydrochlorotiazydem.

#### Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 35% (pacjenci w podeszłym wieku 65 – 75 lat) i o około 44% (pacjenci w bardzo podeszłym wieku > 75 lat), w porównaniu z pacjentami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Nieliczne dane sugerują, iż ogólnoustrojowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych pacjentów jak i z nadciśnieniem, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

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

Okres półtrwania hydrochlorotiazydu ulega wydłużeniu u pacjentów z niewydolnością nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki, wartości AUC olmesartanu były o 6% i 65% większe odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla zdrowych osób 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. Po podaniu wielokrotnym pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC olmesartanu jest ponownie o ok. 65% większa niż w równorzędnej grupie osób zdrowych. Średnie wartości  $C_{max}$  olmesartanu są podobne u osób zdrowych i osób z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykonano badań olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają w znaczącym stopniu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

#### **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 chlorowodoru 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 chlorowodoru (patrz punkt 4.5).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczne działanie produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd oceniano w badaniach toksyczności po podawaniu wielokrotnych dawek doustnych przez okres do sześciu miesięcy szczurom i psom.

Podobnie jak w przypadku każdej pojedynczej substancji czynnej produktu leczniczego, jak i innych leków z tej grupy, głównym narządem, na który skojarzenie wywierało działanie toksyczne była nerka. Produkt złożony zawierający olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd powodował czynnościowe zmiany w nerkach (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi). Duże dawki powodowały zmiany zwyrodnieniowe i regeneracyjne kanalików w nerkach szczurów i psów, prawdopodobnie na skutek zmian przepływu krwi przez nerkę (zmniejszenie perfuzji nerki będące wynikiem niedociśnienia, z niedotlenieniem kanalików nerkowych i zwyrodnieniem komórek kanalików). Dodatkowo, skojarzenie olmesartanu i hydrochlorotiazidu powodowało pogorszenie parametrów dotyczących elementów morfotycznych krwi (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu) oraz zmniejszenie masy serca u szczurów. Działania te obserwowano także w przypadku innych antagonistów receptora  $AT_1$  i inhibitorów ACE. Wydaje się, że są one wywoływane przez działanie farmakologiczne dużych dawek olmesartanu medoksomilu i wydaje się, że nie są istotne u ludzi w zalecanych dawkach terapeutycznych.

Badania genotoksyczności, przeprowadzone z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd, jak również obu substancji osobno, nie wykazały żadnych istotnych klinicznie cech aktywności genotoksycznej.

Nie badano potencjalnych właściwości rakotwórczych skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazidem.

Nie obserwowano działania teratogennego u myszy ani szczurów, którym podawano skojarzenie olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazidem. Jak można było oczekiwać, lek z tej grupy wywierał toksyczne działanie na płód u szczurów, na co wskazuje istotnie zmniejszona masa ciała płodów, gdy ciężarne samice otrzymywały preparaty złożone zawierające olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd (patrz punkty 4.3 i 4.6).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hyproloza o niskim stopniu podstawienia  
Laktoza jednowodna  
Hyproloza  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza  
Talk  
Tytanu dwutlenek  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blister z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek powlekanych w blistrach.  
Opakowania do stosowania w lecznictwie zamkniętym zawierające: 10, 50 i 500 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: 15494  
Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane: 15495

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.01.2012

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

17.01.2025