CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olmesartan Polpharma, 10 mg, tabletki powlekane
Olmesartan Polpharma, 20 mg, tabletki powlekane
Olmesartan Polpharma, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olmesartan Polpharma, 10 mg:
Każda tabletka zawiera 10 mg olmesartanu medoksomilu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 56,84 mg laktozy jednowodnej.

Olmesartan Polpharma, 20 mg:
Każda tabletka zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 113,68 mg laktozy jednowodnej.

Olmesartan Polpharma, 40 mg:
Każda tabletka zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 227,36 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Olmesartan Polpharma, 10 mg: białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 6 mm.

Olmesartan Polpharma, 20 mg: białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem "-" po jednej stronie, o średnicy 8 mm. Linia podziału na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Olmesartan Polpharma, 40 mg: białe lub prawie białe, owalne i obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem "-" po jednej stronie, o wymiarach 7/14 mm. Linia podziału na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
Zalecana początkowa dawka olmesartanu medoksomilu to 10 mg, podawana raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane tą dawką, dawkę

olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, jako dawkę optymalną. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia krwi, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do maksymalnej dobowej dawki wynoszącej 40 mg lub rozważyć dołączenie hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe olmesartanu medoksomilu zaznacza się w sposób istotny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a maksymalny efekt osiągany jest po około 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy zawsze mieć to na uwadze, rozważając zmianę dawki.

Produkt Olmesartan Polpharma przyjmowany jest raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku, na przykład w czasie śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawkowania zazwyczaj nie jest konieczne (patrz poniżej: zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek). Jeżeli wymagane jest zwiększenie dawki dobowej do dawki maksymalnej tj. 40 mg na dobę, należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Zaburzenia czynności nerek
Ze względu na ograniczone doświadczenia ze stosowaniem większych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg raz na dobę.
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
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się początkową dawkę 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, a maksymalna dawka nie powinna przekroczyć 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe, zaleca się uważne kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi i czynności nerek. Ze względu na brak doświadczeń ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Olmesartanu medoksomilu nie należy stosować u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Olmesartan medoksomil nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości krwi krążącej:
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu w organizmie w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Niedobory te należy wyrównać przed podaniem olmesartanu medoksomilu.

Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:
U pacjentów, u których napięcie mięśni gładkich naczyń 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 lekami wpływającymi na ten układ wiązało się z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, w rzadkich przypadkach, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć podobnych zaburzeń u pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:
U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki leczonych preparatami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, podczas stosowania olmesatranu medoksomilu, 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 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie ma doświadczenia w stosowaniu olmesartanu medoksomilu u pacjentów po niedawno przebytej operacji przeszczepu nerek lub u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <12 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby:
Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.2).

Hiperkaliemia:
Stosowanie produktów leczniczych mających wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

Ryzyko hiperkaliemii, która może doprowadzić do zgonu, jest szczególnie wysokie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, chorych na cukrzycę, pacjentów leczonych jednocześnie preparatami, które mogą powodować wzrost stężenia potasu i (lub) u pacjentów, u których równocześnie występują inne schorzenia.

Przed podjęciem decyzji o skojarzonym stosowaniu leków mających wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy dokładnie rozważyć współczynnik korzyści względem ryzyka oraz przeanalizować alternatywne sposoby leczenia.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii to:
- cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek (>70 lat)
- równoczesne stosowanie jednego lub kilku leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Niektóre leki lub klasy terapeutyczne leków mogą wywoływać hiperkaliemię: substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyny, oraz leki o działaniu immunosupresyjnym, takie jak cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym
- inne schorzenia, a szczególnie odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), rozpad komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległe urazy).

Zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.5).

Lit:
Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie zaleca się jednoczesnego podawania 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 wskazana jest szczególna ostrożność podczas podawania olmesartanu medoksomilu pacjentom ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatią przerostową.

Pierwotny hiperaldosteronizm:
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe hamujące układ renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u tych pacjentów.

Różnice rasowe:
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 niskiej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża:
W czasie ciąży nie należy rozpoczynać stosowania leków hamujących powstawanie angiotensyny II. O ile kontynuowanie leczenia przy użyciu antagonistów angiotensyny II nie jest uznawane za konieczne, pacjentki planujące ciążę powinny być leczone innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia, iż pacjentka jest w ciąży, leczenie antagonistami angiotensyny II powinno zostać niezwłocznie przerwane. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie innym lekiem przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne:
Podobnie jak w przypadku każdego leku obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub miażdżycą naczyń mózgowych może doprowadzić do wystąpienia zawału serca lub udaru niedokrwiennego mózgu.

Preparat zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

Wpływ innych produktów leczniczych na olmesartan medoksomil:

Leki uzupełniające niedobory potasu i leki moczopędne oszczędzające potas:
W oparciu o doświadczenie ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, można oczekiwać wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi podczas jednoczesnego stosowania olmesartanu medoksomilu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami uzupełniającymi niedobory potasu, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna) (patrz punkt 4.4). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Obniżenie ciśnienia krwi wywołane olmesartanem medoksomilu może ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):
NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz inhibitory COX-2) i antagoniści receptora angiotensyny II mogą działać synergistycznie obniżając filtrację kłębuszkową. 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.

Ponadto, jednoczesne podawanie NLPZ i antagonistów receptora angiotensyny II może zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie tych ostatnich, prowadząc do częściowej utraty ich skuteczności.

Inne substancje:
Po podaniu leków o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy), obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności olmesartanu. Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu z warfaryną i digoksyną nie wpływa na jego farmakokinetykę.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na inne produktu lecznicze:

Lit:
W czasie jednoczesnego podawania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistami angiotensyny II opisywano przejściowe zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie toksyczności litu. Dlatego, stosowanie połączenia olmesartanu medoksomilu z litem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeżeli połączenie takie jest konieczne, zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Inne substancje:
Substancje, które oceniano w badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników obejmują warfarynę, digoksynę, leki o działaniu zobojętniającym (wodorotlenek glinowo-magnezowy), hydrochlorotiazyd i prawastatynę. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji, a w szczególności, olmesartan medoksomil nie wpływał w istotnym stopniu na farmakokinetykę ani farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny.

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie hamującego wpływu na enzymy cytochromu P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4 u ludzi w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczurów. Dlatego nie prowadzono badań *in vivo* interakcji 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Stosowanie antagonistów angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w związku z przyjmowaniem leków blokujących receptory angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Pomimo braku danych epidemiologicznych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących antagonistów angiotensyny II, podobne ryzyko może występować w przypadku tej klasy leków. O ile kontynuowanie leczenia antagonistami angiotensyny II jest uznawane za konieczne, pacjentki planujące ciążę powinny być leczone innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży.

W przypadku stwierdzenia, iż pacjentka jest w ciąży, leczenie antagonistami angiotensyny II powinno zostać niezwłocznie przerwane. W razie potrzeby należy zastosować inny lek.

Istnieją dane wskazujące, że leki z grupy antagonistów angiotensyny II podawane w drugim i trzecim trymestrze ciąży mogą powodować uszkodzenie płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, niedorozwój kości czaszki) oraz zaburzenia u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).
W przypadku, gdy ekspozycja na antagonistów angiotensyny II miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.
Dzieci matek, które przyjmowały leki o działaniu hamującym powstawanie angiotensyny II powinny być poddane ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja:
Olmesartan przenika do mleka samic szczurów, ale nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiet.
Ze względu na brak danych dotyczących stosowania olmesartanu medoksomilu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się podawania produktu leczniczego Olmesartan Polpharma w tym okresie. Należy stosować inne leki o lepiej udokumentowanym profilu bezpieczeństwa, szczególnie podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu olmesartanu medoksomilu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy brać pod uwagę, że w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego mogą niekiedy wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Po wprowadzeniu produktu do obrotu
Podane poniżej działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wymieniono je według klasyfikacji układów i narządów, a częstość ich występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 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 narządów	***Bardzo rzadko***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, osutka, wysypka Reakcje alergiczne: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz również Badania diagnostyczne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, zmęczenie, senność, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wskaźniki czynności nerek; zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Donoszono o pojedynczych przypadkach rabdomiolizy zbieżnych w czasie z przyjmowaniem leków blokujących receptor angiotensyny II, nie stwierdzono jednak związku przyczynowego.

Badania kliniczne
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których oceniano monoterapię, całkowita częstość występowania zależnych od leczenia zdarzeń niepożądanych wynosiła 42,4% u pacjentów leczonych olmesertanem medoksomilem i 40,9% u pacjentów przyjmujących placebo.

W kontrolowanych placebo badaniach, w których oceniano monoterapię, jedynym działaniem niepożądanym związanym jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% u pacjentów przyjmujących placebo).

Podczas długotrwałego (trwającego 2 lata) leczenia, 3,7% pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil w dawce 10 – 20 mg raz na dobę zostało wykluczonych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. We wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomil (w tym badania zarówno z aktywną kontrolą, jak i z placebo), zgłaszano następujące działania niepożądane, bez względu na ich związek z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo. Działania te uszeregowano pod względem układu, którego dotyczą oraz częstości występowania definiowanej tak jak powyżej:

Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca
Rzadko: niedociśnienie
Niezbyt często: dławica piersiowa

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie gardła, katar

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha, biegunka, niestrawność, nieżyt żołądkowo-jelitowy, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: zapalenie stawów, ból pleców, ból kostny

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: krwiomocz, zakażenia układu moczowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból.

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających monoterapię, następujące objawy występowały nieco częściej u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil niż u pacjentów przyjmujących placebo: hipertriglicerydemia (2,0% w porównaniu z 1,1%) i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej (1,3% w porównaniu z 0,7%).

Działania niepożądane zdefiniowane na podstawie wyników badań diagnostycznych, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych, w których stosowano olmesartan medoksomil (w tym w badaniach bez kontroli placebo), bez względu na związek przyczynowy z lekiem lub częstość występowania w odniesieniu do placebo, obejmowały następujące zdarzenia:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Często: podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej, hipertriglicerydemia, hiperurykemia
Rzadko: hiperkaliemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów
U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia jest nieco wyższa - od rzadko występującej do bardzo rzadko występującej.

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:
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania leku u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przedawkowania jest niedociśnienie. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

Brak informacji dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu z organizmu drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II, kod ATC: C09C A08

Olmesartan medoksomil jest silnym, działającym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Uważa się, że blokuje on wszystkie działania angiotensyny II zależne od pobudzania receptora AT_1, bez względu na źródło lub szlak produkcji angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm receptorów angiotensyny II (AT_1) prowadzi do zwiększenia stężenia reniny oraz stężeń angiotensyny I i II i niewielkiego zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu.

Angiotensyna II jest podstawowym hormonem o działaniu naczyniowym w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego poprzez wpływ na receptor typu 1 (AT_1).

U chorych z nadciśnieniem tętniczym, olmesartan medoksomil prowadzi do zależnego od dawki, długotrwałego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, ani tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia, ani wzrostu ciśnienia powyżej wartości wyjściowych po zaprzestaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Olmesartan medoksomilu podawany raz na dobę powoduje podobne obniżenie ciśnienia krwi jak podawany w tej samej całkowitej dawce podzielonej na dwie dawki na dobę.

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

Wpływ olmesartanu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Olmesartanu medoksomilu ani łańcuchów bocznych cząsteczki medoksomilu nie wykryto w osoczu krwi ani wydzielinach organizmu. Średnia bezwzględna biodostępność olmesartanu podanego w postaci tabletek wynosiła 25,6%.

Średnie maksymalne osoczowe stężenie (C_{max}) olmesartan osiąga w ciągu 2 godzin po podaniu doustnej dawki olmesartanu medoksomilu; osoczowe stężenie olmesartanu rośnie w przybliżeniu liniowo wraz ze wzrostem pojedynczej dawki doustnej, aż do dawki około 80 mg.

Posiłki mają znikomy wpływ na biodostępność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Nie zaobserwowano żadnych, istotnych klinicznie różnic zależnych od płci w farmakokinetyce olmesartanu.

Olmesartan silnie wiąże się z białkami osocza (w 99,7%). Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami polegających na wypieraniu olmesartanu z połączeń z białkami. Ma ona jednak małe znaczenie kliniczne (co potwierdza brak istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Olmesartan wiąże się z komórkami krwi w niewielkim stopniu. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożylnej jest mała (16 – 29 l).

Metabolizm i wydalanie
Całkowity klirens osoczowy wynosił zazwyczaj 1,3 l/h (CV, 19%) i był stosunkowo wolny w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 30 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu znakowanego izotopem węgla ^{14}C, 10 - 16% podanej radioaktywności wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę radioaktywności wykrywano w kale. W oparciu o układową dostępność wynoszącą 25,6%, można ocenić, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%) jak i przez układ wątrobowo-żółciowy (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła z olmesartanu. Nie wykryto żadnego innego, istotnego metabolitu. Krążenie wątrobowo-jelitowe olmesartanu jest

znikome. 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, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji leku wahał się od 10 do 15 godzin. 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/h i był niezależny od dawki.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym AUC (pole 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 młodszą grupą wiekową. Może to być przynajmniej częściowo związane z pogorszeniem czynności nerek w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek:
U pacjentów z zaburzoną czynnością 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% wyższe u pacjentów z odpowiednio - łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 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 osób zdrowych, pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Po wielokrotnym podaniu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% wyższa niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Średnie wartości C_{max} u osób z zaburzeniami czynności wątroby i osób zdrowych były zbliżone. Nie badano farmakokinetyki olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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. Lek ten prowadził do: wzrostu stężenia mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi (poprzez czynnościowe zmiany w nerce wywołane zablokowaniem receptorów AT_1); zmniejszenia masy mięśnia sercowego; obniżenia parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu); pojawienia się histologicznych wskaźników uszkodzenia nerki (zmian regeneracyjnych nabłonka nerkowego, pogrubienia błony podstawnej, poszerzenia cewek nerkowych). Powyższe działania niepożądane będące wynikiem farmakologicznego działania olmesartanu medoksomilu, obserwowane także w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na innych antagonistach receptora AT_1 oraz inhibitorach ACE, można ograniczyć przez jednoczesne doustne podawanie chlorku sodu.

U zwierząt obu gatunków obserwowano wzrost aktywności reninowej osocza oraz przerost/hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Zmiany te, które są objawem typowym dla inhibitorów klasy ACE i innych antagonistów receptora AT_1 wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT_1, zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Nie obserwowano podobnego działania w kilku badaniach przeprowadzonych *in vivo* z zastosowaniem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach sięgających 2 000 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 dwa lata, ani w dwóch sześciomiesięcznych badaniach oceniających rakotwórczość w modelu transgenicznych 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, ekspozycja samic szczura na olmesartan medoksomil w później fazie ciąży i w okresie laktacji prowadziła do poszerzenia miedniczek nerkowych u samic i mniejszej przeżywalności potomstwa. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, wykazano że olmesartan medoksomil był bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królików niż dla ciężarnych samic szczurów, jednakże nie zaobserwowano toksycznego wpływu na płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Hydroksypropyloceluloza (6-10 mPa)
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki
Opadry II White 33G28523:
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 14, 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olmesartan Polpharma, 10 mg: Pozwolenie nr
Olmesartan Polpharma, 20 mg: Pozwolenie nr
Olmesartan Polpharma, 40 mg: Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO