

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olimestra, 10 mg, tabletki powlekane
Olimestra, 20 mg, tabletki powlekane
Olimestra, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

10 mg: jedna tabletki zawiera 54,63 mg laktozy.
20 mg: jedna tabletki zawiera 109,25 mg laktozy.
40 mg: jedna tabletki zawiera 218,50 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

10 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane, z nadrukowanym oznaczeniem S1 po jednej stronie; średnica tabletki: 6,5 mm
20 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane, z nadrukowanym oznaczeniem S2 po jednej stronie; średnica tabletki: 8 mm
40 mg: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, z nadrukowanym oznaczeniem S3 po jednej stronie; wymiary tabletki: 13 mm x 8 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.

Leczenie nadciśnienie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie jest wystarczająca do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć, maksymalnie do 40 mg na dobę lub można rozważyć dołączenie hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe olmesartanu medoksomilu uwidacznia się w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Maksymalny efekt obserwuje się po około 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy zawsze mieć to na uwadze, rozważając zmianę dawki u pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz zalecenia dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek). Jeśli konieczne jest zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg na dobę, należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Pacjenci z zaburzeniami 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; patrz punkt 4.4 i 5.2) ze względu na ograniczone doświadczenia stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 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, nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych nie należy stosować olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.3).

Populacja pediatryczna

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

Zalecana dawka początkowa u dzieci wieku od 6 lat do poniżej 18 lat to 10 mg olmesartanu medoksomilu podawana raz na dobę. U dzieci, u których dawka 10 mg nie jest wystarczająca do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, u dzieci o masie ciała >35 kg dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć, maksymalnie do 40 mg. U dzieci o masie ciała <35 kg dawka dobową nie powinna być większa niż 20 mg.

Pozostała populacja pediatryczna

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

Olmesartanu medoksomilu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku ze względu na bezpieczeństwo stosowania i brak danych dotyczącej tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Dla ułatwienia pacjentowi przestrzegania dawkowania, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Olimestra codziennie o tej samej porze, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków, np. w czasie śniadania. Tabletkę należy połknąć popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletek nie należy żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

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

Niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Olimestra 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 wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Niedobory te należy wyrównać przed podaniem olmesartanu medoksomilu.

Inne schorzenia zależne od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych oraz czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u osób z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ związane było z wystąpieniem ciężkiego niedociśnienia, azotemii, oligurii lub, w rzadkich przypadkach, ostrej niewydolności nerek. Podobne zaburzenia mogą wystąpić w razie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadciśnienie naczyniowo - nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy leczeni są lekami wpływającym na układ renina-angiotensyna-aldosteron istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia oraz niewydolności nerek

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Podczas stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 20 \text{ ml/min}$; patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak doświadczeń w stosowaniu olmesartanu medoksomilu u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $< 12 \text{ ml/min}$).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak doświadczeń nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby).

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może wywoływać hiperkaliemię.

Ryzyko hiperkaliemii, która może doprowadzić do zgonu, ulega zwiększeniu u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów równocześnie stosujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów, u których równocześnie występują inne schorzenia.

Rozważając jednoczesne stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy ocenić współczynnik korzyści względem ryzyka i wziąć pod uwagę inne możliwe leki.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które powinny być brane pod uwagę, to:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek ($> 70 \text{ lat}$).
- Równoczesne stosowanie jednego lub kilku leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Niektóre leki lub klasy terapeutyczne leków mogą powodować hiperkaliemię: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe

- leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne, np. cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym.
- inne schorzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. choroby zakaźne), liza komórkowa (np. ostre niedokrwienie kończyny, rabdomioliza, rozległy uraz).

U pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się uważne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty oraz zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. W związku z tym nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u tych pacjentów.

Enteropatia typu celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków jelitowych u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem, należy wykluczyć inną etiologię. Należy rozważyć przerwanie leczenia olmesartanem medoksomilu, jeśli nie ustalono innej etiologii. W przypadkach ustąpienia objawów oraz potwierdzenia enteropatii typu celiakii w biopsji, nie należy wznowiać leczenia olmesartanem medoksomilu.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, olmesartan medoksomil może wykazywać słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs) podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA oraz, jeżeli jest to wskazane, zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Inne

Tak jak w przypadku każdego leku przeciwnadciśnieniowego, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniowo-mózgową o podłożu niedokrwiennym może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Produkt leczniczy Olimestra zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzone były jedynie u osób dorosłych.

Nie wiadomo czy interakcje u dzieci są podobne do interakcji u dorosłych.

Wpływ innych leków na olmesartan medoksomil

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

Inhibitory ACE, 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Suplementy potasu i leki moczopędne oszczędzające potas

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz inhibitory COX-2) i antagoniści receptora angiotensyny II mogą działać synergistycznie obniżając filtrację kłębuszkową. Istnieje ryzyko ostrej niewydolności nerek podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i antagonistów angiotensyny II. Należy monitorować czynność nerek na początku leczenia oraz regularne nawadnianie pacjenta.

Ponadto, jednoczesne stosowanie NLPZ może zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II, prowadząc do częściowego zmniejszenia ich skuteczności.

Kolesewelam - sekwstrant kwasu żółciowego

Jednoczesne podawanie kolesewelamu chlorowodoru, sekwstrantu kwasu żółciowego, zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe i największe stężenie olmesartanu w osoczu oraz zmniejsza okres półtrwania ($t_{1/2}$) olmesartanu. Podanie olmesartanu medoksomilu co najmniej 4 godziny przez przyjęciem kolesewelamu chlorowodoru zmniejsza interakcje między obu lekami. Należy rozważyć

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

Inne leki

Obserwowano nieznaczne zmniejszenie biodostępności olmesartanu po podaniu leków zobojętniających kwas solny (wodorotlenek glinowo-magnezowy). Jednoczesne podawanie warfaryny i digoksyny nie wpływa na farmakokinetykę olmesartanu.

Wpływ olmesartanu medoksomilu na inne leki

Lit

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

Inne leki

Substancje czynne, które badano w specjalnych 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 i farmakodynamikę warfaryny ani na farmakokinetykę digoksyny. Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie, hamującego wpływu na enzymy ludzkiego cytochromu P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 w badaniach *in vitro* oraz nie wywierał wpływu lub w nieznacznym stopniu indukował aktywność cytochromu P450 u szczurów. Z tego powodu nie przeprowadzono badań *in vivo* nad interakcjami ze znanymi inhibitorami i stymulatorami 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

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie AIIRAs, i jeśli to wskazane, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Olmesartan przenika do mleka samic szczurów, ale nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiet. Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Olimestra podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Olimestra wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe czasami mogą wystąpić zawroty głowy i omdlenie, które mogą zaburzać szybkość reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane w czasie leczenia olmesartanem medoksomilem działania niepożądane to: ból głowy (7,7%), objawy grypopodobne (4,0%) i zawroty głowy (3,7%).

W kontrolowanych placebo badaniach, w których oceniano monoterapię, jedyną niepożądaną reakcją związaną jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% wśród przyjmujących placebo).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane olmesartanu medoksomilu występujące podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, a częstość ich występowania określono w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipertriglicerydemia	często
	hiperurykemia	często
	hiperkaliemia	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
	ból głowy	często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	niezbyt często

Zaburzenie serca	dławica piersiowa	niezbyt często
Zaburzenia naczyń	niedociśnienie	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli	często
	zapalenie gardła	często
	kaszel	często
	zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	często
	biegunka	często
	ból brzucha	często
	nudności	często
	niestrawność	często
	wymioty	niezbyt często
	enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)	bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wykwity	niezbyt często
	alergiczne zapalenie skóry	niezbyt często
	pokrzywka	niezbyt często
	wysypka	niezbyt często
	świąd	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie stawów	często
	ból pleców	często
	bóle kostne	często
	ból mięśni	niezbyt często
	kurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwimocz	często
	zakażenie dróg moczowych	często
	ostra niewydolność nerek	rzadko
	niewydolność nerek	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból	często
	ból w klatce piersiowej	często
	obrzęk obwodowy	często
	objawy grypopodobne	często
	zmęczenie	często
	obrzęk twarzy	niezbyt często
	astenia	niezbyt często
	złe samopoczucie	niezbyt często
	letarg	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	często
	zwiększenie stężenia mocznika we krwi	często
	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej	często
	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	rzadko

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

Podczas stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II zgłaszano występowanie pojedynczych przypadków rabdomiolizy. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia tętniczego ulega nieznacznemu zwiększeniu, z występującego rzadko na niezbyt często.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania olmesartanu badano w czasie 2 badań klinicznych z udziałem 361 dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat. Rodzaj i nasilenie działań niepożądanych jest podobna do tych występujących u dorosłych jednakże częstość następujących działań niepożądanych była większa u dzieci:

- krwawienie z nosa jest częstym działaniem niepożądanym w dzieci (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), które nie występowało u dorosłych,
- w czasie 3-tygodniowego podwójnie zaślepiętego badania częstość zawrotów głowy i bólu głowy związanych z leczeniem zwiększyła się prawie dwukrotnie u dzieci w wieku 6-17 lat będących w grupie przyjmujących olmesartan w dużych dawkach.

Całkowity profil bezpieczeństwa olmesartanu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

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

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować stan pacjenta, zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

Brak danych dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu z organizmu przy pomocy dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste. Kod ATC: C09CA08.

Mechanizm działania/ Działanie farmakodynamiczne

Olmesartan medoksomil jest silnym, działającym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Uważa się, że blokuje wszystkie działania angiotensyny II zależne od pobudzania receptora AT₁, bez względu na źródło lub szlak syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do zwiększenia stężenia reniny oraz stężeń angiotensyny I i II oraz 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 (AT₁).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W nadciśnieniu tętniczym olmesartan medoksomil powoduje zależne od dawki długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku ani tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia czy też wzrostu ciśnienia tętniczego (efekt odbicia) po zaprzestaniu leczenia.

Olmesartan medoksomil podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i płynne 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.

Przy ciągłym leczeniu maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, aczkolwiek istotne działanie obniżające ciśnienie krwi zaznacza się już po 2 tygodniach leczenia. Olmesartan medoksomil stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazylem wykazuje działanie addytywne, a takie skojarzone leczenie jest dobrze tolerowane.

Wpływ olmesartanu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

Badanie ROADMAP (ang. Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) z udziałem 4447 pacjentów z cukrzycą typu 2, z normo-albuminurią 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 (z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II).

W odniesieniu do pierwszorzędnego 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 (ang. 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 jakiejkolwiek 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%).

Inne informacje

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały 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.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym brało udział 302 pacjentów wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym oceniono działanie przeciwnadciśnieniowe olmesartanu medoksomilu. Populacja pacjentów objęta badaniem składała się z grupy pacjentów rasy czarnej (112 pacjentów) oraz grupy mieszanej w liczbie 190 pacjentów, w tym 38 pacjentów było rasy czarnej. Główną przyczyną nadciśnienia było nadciśnienie pierwotne (występujące u 87% w grupie pacjentów rasy czarnej i u 67 % w mieszanej grupie). Pacjentów o masie ciała 20 kg do <35 kg zrandomizowano do grupy przyjmującej raz na dobę olmesartan medoksomilu w dawce 2,5 mg (mała dawka) lub 20 mg (duża dawka), natomiast pacjentów o masie ciała ≥ 35 kg zrandomizowano do grupy przyjmującej raz na dobę olmesartan medoksomilu w dawce 5 mg (mała dawka) lub 40 mg (duża dawka). Olmesartan medoksomilu znacząco obniżał ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe w zależności od dawki dostosowanej do masy ciała pacjentów. Olmesartan medoksomilu podawany zarówno w małych jak i w dużych dawkach znacząco obniżał ciśnienie skurczowe odpowiednio o 6,6 i 11,9 mmHg w porównaniu do wartości wyjściowej. Działanie to obserwowano również w czasie randomizowanej dwutygodniowej fazy odstawiania, w której to średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi znacząco ulegało zjawisku odbicia w grupie placebo w porównaniu do grupy przyjmującej olmesartan medoksomilu. Leczenie było skuteczne zarówno u pacjentów pediatrycznych z pierwotnym jak i wtórnym nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w grupie dorosłych pacjentów obniżenie ciśnienia tętniczego było mniejsze w grupie pacjentów rasy czarnej.

W tym samym badaniu, w otwartej fazie badania trwającej 3 tygodnie, 59 pacjentów wieku 1-5 lat i masie ciała ≥ 5 kg otrzymywało raz na dobę olmesartanu medoksomilu w dawce 0,3 mg/kg m.c.. Następnie pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących olmesartan medoksomilu lub placebo w podwójnie zaślepionej fazie badania. Pod koniec 2 tygodnia fazy odstawienia, średnie skurczowe/rozkurczowe ciśnienie tętnicze o najniższej wartości było o 3/3 mmHg niższe w grupie przyjmującej olmesartan medoksomilu; różnica w ciśnieniu tętniczym nie była statystycznie znacząca (95% CI -2 do 7-1 do 7).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

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

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

Średnie maksymalne osoczowe stężenie (C_{max}) olmesartanu osiągane jest w ciągu około 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.

Pokarm ma niewielki wpływ na biodostępność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

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

Olmesartan w dużym stopniu wiązany jest z białkami osocza (99,7%). Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami, polegająca na wypieraniu olmesartanu z połączeń z białkami. Ma ona jednak małe znaczenie kliniczne, co potwierdza brak istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną. Stopień wiązania olmesartanu z komórkami krwi nie ma znaczenia. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dawki dożylniej 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. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem ^{14}C , 10-16% podanej dawki wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę dawki wykrywano w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cała wykryta radioaktywność pochodziła z olmesartanu. Nie wykryto żadnego innego istotnego metabolitu. Krążenie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest nieznaczne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, stosowanie go u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po wielokrotnym doustnym podaniu olmesartanu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wahał się od 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągany był po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosił około 0,5-0,7 l/h i był niezależny od dawki.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym AUC (pole pod krzywą) w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 35% w grupie pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65-75 lat) i o około 44% u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową.

Może to, przynajmniej częściowo, być związane ze średnim zmniejszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek AUC w stanie stacjonarnym było zwiększone o około 62%, 82% i 179% w grupie 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 odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Frakcja niezwiązanego olmesartanu po 2 godzinach od podania dawki leku wynosiła 0,26%, 0,34% i 0,41%, odpowiednio u zdrowych osób, pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby i pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Po doustnym podaniu dawek wielokrotnych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC dla olmesartanu była o około 65% większa niż u odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. Średnie wartości C_{max} były podobne u osób z zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych ochotników. Nie badano olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę olmesartanu medoksomilu badano u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-16 lat, z nadciśnieniem tętniczym. Klirens olmesartanu u pacjentów pediatrycznych był podobny do klirensu u pacjentów dorosłych, po uprzednim dostosowaniu dawki do masy ciała.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Interakcje lekowe

Kolesewelam - sekwestrant kwasu żółciowego

Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodoru 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

W badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzonych na szczurach i psach olmesartan medoksomil wykazywał podobne działanie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT_1 i inhibitorów ACE: prowadził do zwiększenia stężenia azotu mocznika (ang. BUN) i kreatyniny (poprzez czynnościowe zmiany w nerce wywołane zablokowaniem receptorów AT_1), zmniejszenie masy mięśnia sercowego, obniżenia wskaźników czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), pojawienia się histologicznych cech uszkodzenia nerki (zmian regeneracyjnych nabłonka nerkowego, pogrubienia błony podstawnej, poszerzenia cewek nerkowych). Powyższe objawy 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/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Powyższe zmiany, które są objawem typowym dla klasy

inhibitorów ACE i innych antagonistów receptora AT₁, wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT₁, zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Nie obserwowano żadnych podobnych istotnych efektów w kilku badaniach przeprowadzonych *in vivo* z zastosowaniem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach doustnych, sięgających 2000 mg/kg. Obszerne dane dotyczące badań genotoksyczności sugerują, że występowanie genotoksycznego działania olmesartanu w warunkach klinicznych jest bardzo mało prawdopodobne.

Olmesartan medoksomil nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 2 lata badaniu przeprowadzonym na szczurach ani też w dwóch sześciomiesięcznych badaniach oceniających rakotwórczość w modelu transgenicznym u 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 późnej 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, natomiast nie obserwowano toksycznego wpływu na płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II 85F28751 II HP white o składzie:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 3000
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych

Pojemnik do tabletek z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć w tekturowym pudełku

Opakowania: 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: pozwolenie nr 17226

20 mg: pozwolenie nr 17227

40 mg: pozwolenie nr 17228

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.08.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.05.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.09.2022