

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reverantza 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Reverantza 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Reverantza 20 mg + 5 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Reverantza 40 mg + 5 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Reverantza 20 mg + 5 mg tabletki powlekane: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym „L” po jednej stronie, gładkie po drugiej, o średnicy 6,1 mm.

Reverantza 40 mg + 5 mg tabletki powlekane: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym „I” na jednej stronie, gładkie na drugiej, o średnicy 8,1 mm.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt leczniczy Reverantza jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem lub amlodypiną (patrz punkty 4.2 i punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Reverantza wynosi jedną tabletkę na dobę.

Produkt leczniczy Reverantza o mocy 20 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg.

Produkt leczniczy Reverantza o mocy 40 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Reverantza o mocy 20 mg + 5 mg.

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego złożonego. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na leczenie produktem leczniczym złożonym.

Pacjentom otrzymującym olmesartan medoksomil i amlodypinę w oddzielnych preparatach można ze

względem na wygodę stosowania podawać produkt Reverantza zawierający takie same dawki substancji czynnych.

Produkt Reverantza można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie zalecanej dawki nie jest zazwyczaj konieczne, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, jeżeli konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg olmesartanu medoksomilu.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania większych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min), maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg na dobę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reverantza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) (patrz punkty 4.4, 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt Reverantza należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4, 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, 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 bardzo dokładne kontrolowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W tej grupie pacjentów produkt Reverantza należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać. Stosowanie produktu leczniczego Reverantza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność olmesartanu medoksomilu + amlodypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Dane na ten temat nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć 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, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Ciężka niewydolność wątroby i niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Reverantza 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).

Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Reverantza są również:

- ciężkie niedociśnienie,
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny),
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi podawaniem dużych dawek leków moczopędnych, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Reverantza lub bardzo dokładną obserwację podczas rozpoczynania leczenia.

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, np. antagonistami receptorów angiotensyny II, wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczem lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Podczas stosowania produktu leczniczego Reverantza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reverantza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 20 \text{ ml/min}$) (patrz punkty 4.2, 5.2). Brak doświadczeń dotyczących podawania produktu leczniczego Reverantza pacjentom po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki lub pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny $< 12 \text{ ml/min}$).

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 należy bardzo dokładnie kontrolować.

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan

medoksomil (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podając Reverantza pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka olmesartanu medoksomilu nie powinna być większa niż 20 mg (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki. Stosowanie produktu leczniczego Reverantza jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II i inhibitorów ACE, podczas leczenia może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca (patrz punkt 4.5). U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w przypadku jednoczesnego podawania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, itp.).

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Reverantza i soli litu (patrz punkt 4.5).

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

Ze względu na zawartość amlodypiny, podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

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 leczniczego Reverantza u tych pacjentów.

Niewydolność serca

U podatnych osób może dojść do zaburzenia czynności nerek jako skutku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępującej azotemii i (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym podawania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg skali NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Enteropatia typu celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, n 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).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów angiotensyny II, działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Reverantza może być 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.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje z produktem leczniczym złożonym Reverantza Należy uwzględnić podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) może nasilać hipotensyjne działanie produktu leczniczego Reverantza.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Reverantza – olmesartanu medoksomilu Jednoczesne stosowanie niezalecane.

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

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, inhibitory ACE) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest podawanie preparatów wpływających na stężenie potasu w skojarzeniu z produktem leczniczym Reverantza, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub (rzadko) antagonistów angiotensyny II obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Reverantza i litu (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie produktu leczniczego Reverantza i litu okaże się niezbędne, zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) oraz niewybiórcze NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek podczas rozpoczynania takiego leczenia skojarzonego, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe

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

Dodatkowe informacje

Po leczeniu lekami zobojętniającymi kwas (wodorotlenek glinowo-magnezowy) obserwowano nieznaczne zmniejszenie biodostępności olmesartanu.

Olmesartan medoksomil nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny, bądź farmakokinetykę digoksyny. Jednoczesne podawanie olmesartanu medoksomilu i prawastatyny nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych u zdrowych ochotników. Olmesartan nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu hamującego *in vitro* na ludzkie enzymy 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450 oraz nie wykazywał bądź wykazywał nieznaczne działanie indukujące na cytochrom P450 u szczurów. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji między olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez wyżej wymienione enzymy cytochromu P450.

Możliwe interakcje dotyczące substancji czynnej produktu leczniczego Reverantza - amlodypiny

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, nawet znaczne, stężenia amlodypiny w osoczu. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku.

Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia. Zaleca się bardzo dokładne obserwację pacjentów oraz może być konieczne dostosowanie dawki.

Leki indukujące CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę, w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

W prospektywnym badaniu z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki zaobserwowano zwiększenie stężenia cyklosporyny, mierzonego podczas najmniejszych stężeń dobowych cyklosporyny, średnio o 40%, w przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Reverantza i cyklosporyny może spowodować zwiększenie narażenia na cyklosporynę. Należy kontrolować najmniejsze stężenia cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania i, w razie konieczności, zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz punkt 4.3)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina u kobiet ciężarnych. Nie przeprowadzono badań na temat toksycznego wpływu produktu leczniczego Reverantza na rozrodczość u zwierząt.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

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).

Jeśli narażenie na AIIRAs wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs należy bardzo uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Dane na temat ograniczonej liczby przypadków narażenia w trakcie ciąży nie wskazują, aby amlodypina

lub inni antagoniści wapnia wywierali szkodliwy wpływ na zdrowie płodu. Istnieje jednak ryzyko przedłużenia porodu.

W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reverantza w pierwszym trymestrze ciąży i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Olmesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo natomiast czy olmesartan przenika do mleka kobiecego.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

Podczas karmienia piersią nie zaleca się stosowania produktu Reverantza, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność nie są wystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Reverantza może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe mogą sporadycznie występować zawroty głowy, ból głowy, nudności i uczucie zmęczenia, które mogą wpływać na zdolność reagowania. Należy zachować ostrożność szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Olmesartan medoksomil/amlodypina

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Reverantza są obrzęki obwodowe (11,3%), ból głowy (5,3%) i zawroty głowy (4,5%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz działania niepożądane pojedynczych substancji: olmesartanu medoksomilu i amlodypiny na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Skojarzenie Olmesartan/Amlodypina	Olmesartan	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia			Bardzo rzadko
	Małopłytkowość		Niezbyt często	Bardzo rzadko

Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne/ Nadwrażliwość na lek	Rzadko		Bardzo rzadko
	Reakcja anafilaktyczna		Niezbyt często	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia			Bardzo rzadko
	Hiperkaliemia	Niezbyt często	Rzadko	
	Hipertriglicerydemia		Często	
	Hiperurykemia		Często	
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja			Rzadko
	Depresja			Niezbyt często
	Bezsenna			Niezbyt często
	Drażliwość			Niezbyt często
	Osłabienie libido	Niezbyt często		
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)			Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często	Często
	Zaburzenia smaku			Niezbyt często
	Ból głowy	Często	Często	Często (w szczególności na początku leczenia)
	Zwiększenie napięcia			Bardzo rzadko
	Niedoczulica	Niezbyt często		Niezbyt często
	Letarg	Niezbyt często		
	Parestezja	Niezbyt często		Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa			Bardzo rzadko
	Zawroty głowy ortostatyczne	Niezbyt często		
	Zaburzenia snu			Niezbyt często
	Senność			Często
	Omdlenie	Rzadko		Niezbyt często
	Drżenie			Niezbyt często
	Zaburzenia pozapiramidowe			Częstość nieznana
	Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny			Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Dusznicza bolesna		Niezbyt często	Niezbyt często (w tym zaostrzenie duszniczy bolesnej)

	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)			Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego			Bardzo rzadko
	Kołatanie serca	Niezbyt często		Często
	Tachykardia	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często		
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	Rzadko		Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych			Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli		Często	
	Kaszel	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często		Często
	Zapalenie gardła		Często	
	Nieżyt błony śluzowej nosa		Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha		Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)			Często
	Zaparcie	Niezbyt często		
	Biegunka	Niezbyt często	Często	
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często		Niezbyt często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie żołądka			Bardzo rzadko
	Zapalenie żołądka i jelit		Często	
	Rozrost dziąseł			Bardzo rzadko
	Nudności	Niezbyt często	Często	Często
	Zapalenie trzustki			Bardzo rzadko
	Ból w nadbrzuszu	Niezbyt często		
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Często	Bardzo rzadko (często współistniejące z cholestazą)
	Zapalenie wątroby			Bardzo rzadko
	Żółtaczka			Bardzo rzadko

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy		Rzadko	Bardzo rzadko
	Alergiczne zapalenie skóry		Niezbyt często	
	Rumień			Bardzo rzadko
	Osutka		Niezbyt często	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry			Bardzo rzadko
	Zwiększona potliwość			Niezbyt często
	Nadwrażliwość na światło			Bardzo rzadko
	Świąd		Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica			Niezbyt często
	Obrzęk Quinckego			Bardzo rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry			Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			Częstość nieznana
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek			Często
	Ból stawów			Niezbyt często
	Zapalenie stawów		Niezbyt często	
	Ból pleców	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Ból mięśni		Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból kończyn	Niezbyt często		
	Ból kości		Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		Rzadko	
	Krwimocz		Często	
	Częstsze oddawanie moczu			Niezbyt często
	Zaburzenia oddawania moczu			Niezbyt często
	Konieczność oddawania moczu w nocy			Niezbyt często
	Częstomocz	Niezbyt często		
	Niewydolność nerek		Rzadko	

	Zakażenie dróg moczowych		Często	
Zaburzenia układu rozrodczego i	Zaburzenia erekcji/impotencja	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ginekomastia			Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Ból w klatce piersiowej		Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Rzadko	Niezbyt często	
	Uczucie zmęczenia	Często	Często	Często
	Objawy grypopodobne		Często	
	Apatia		Rzadko	
	Złe samopoczucie		Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk	Często		Bardzo często
	Ból		Często	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	Często	Często	
	Obrzęk, który ujawnia się pod wpływem ucisku	Często		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko	
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		Często	
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi		Często	
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często		
	Zmniejszenie masy ciała			Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała			Niezbyt często

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy, skojarzone pod względem czasowym z przyjmowaniem antagonistów receptorów angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

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
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Reverantza. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania olmesartanu medoksomilu to niedociśnienie i tachykardia; w przypadku stymulacji układu przywspółczulnego (nerw błędny) może wystąpić bradykardia. Można spodziewać się, że przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych, ze znacznym niedociśnieniem i możliwą odruchową tachykardią. Odnotowano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, powodujące wstrząs, również wstrząs zakończony zgonem.

Leczenie

Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważyć płukanie żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub nie dłużej niż w ciągu 2 godzin od przyjęcia amlodypiny, istotnie zmniejsza wchłanianie amlodypiny.

Klinicznie znaczące niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Reverantza wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym bardzo dokładnego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być podanie dożylnie glukonianu wapnia.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna. Nie wiadomo czy olmesartan ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC C09DB02.

Mechanizm działania

Reverantza jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II – olmesartan medoksomil i antagonistę wapnia – amlodypiny bezylan. Skojarzenie tych substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe i obniża ciśnienie krwi w większym stopniu niż każda z substancji czynnych z osobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Olmesartan medoksomil + Amlodypina

W 8-tygodniowym, randomizowanym badaniu zaprojektowanym statystycznie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1940 pacjentów (71% osób rasy białej i 29% osób innych ras) wykazano, że leczenie każdą dawką złożonego produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina powodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego niż obie substancje czynne stosowane oddzielnie. Średnia zmiana skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi była zależna od dawki: -24/-14 mmHg (produkt złożony 20

mg + 5 mg), -25/-16 mmHg (produkt złożony 40 mg + 5 mg) oraz -30/-19 mmHg (produkt złożony 40 mg + 10 mg).

W porównaniu z produktem leczniczym olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 20 mg + 5 mg, Reverantza o mocy 40 mg + 5 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej o dodatkowe 2,5/1,7 mmHg. Analogicznie, produkt leczniczy olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 40 mg + 10 mg obniżał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej dodatkowo o 4,7/3,5 mmHg w porównaniu do produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 40 mg + 5 mg.

Wskaźnik pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg dla pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą) wynosił odpowiednio 42,5%, 51,0% i 49,1% dla produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg i 40 mg/10 mg.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina występuje w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

W drugim randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, oceniano skuteczność dodatkowej terapii amlodypiną u pacjentów rasy białej, u których nie udało się dostatecznie kontrolować ciśnienia krwi w trakcie 8-tygodniowej monoterapii z zastosowaniem 20 mg olmesartanu medoksomilu.

U pacjentów otrzymujących nadal jedynie 20 mg olmesartanu medoksomilu skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -10,6/ -7,8 mmHg. Podawanie dodatkowo 5 mg amlodypiny przez 8 tygodni spowodowało zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0.0006$).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wynosił 44,5% dla produktu złożonego o mocy 20 mg/5 mg, w porównaniu z 28,5% dla samego olmesartanu medoksomilu o mocy 20 mg.

W kolejnym badaniu oceniano skuteczność dodawania różnych dawek olmesartanu medoksomilu u pacjentów rasy białej, których ciśnienia krwi nie dało się skutecznie kontrolować w trakcie 8-tygodniowej monoterapii z zastosowaniem 5 mg amlodypiny.

U pacjentów nadal otrzymujących jedynie 5 mg amlodypiny ciśnienie skurczowe/rozkurczowe obniżyło się po kolejnych 8 tygodniach o -9,9/ -5,7 mmHg. Dodanie 20 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -15,3/-9,3 mmHg, natomiast dodanie 40 mg olmesartanu medoksomilu spowodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0.0001$).

Współczynnik pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi (< 140/90 mmHg u pacjentów bez cukrzycy oraz < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) wyniósł 29,9% dla grupy nadal otrzymującej jedynie 5 mg amlodypiny, 53,5% dla grupy otrzymującej olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 20 mg + 5 mg oraz 50,5% dla grupy otrzymującej olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 40 mg + 5 mg.

Nie są dostępne randomizowane dane dotyczące pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, porównujące leczenie produktem leczniczym olmesartan medoksomil + amlodypina o średniej mocy z monoterapią amlodypiną lub olmesartanem, których dawkę zwiększa się do dawki maksymalnej.

Wszystkie trzy badania dowiodły, że działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina utrzymywało się przez 24-godzinny okres przerwy między dawkami, w przypadku podawan raz na dobę, a stosunek działania średniego do maksymalnego wynosił 71% do 82% dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. 24-godzinną skutecznością potwierdzono podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina jest podobne u wszystkich pacjentów bez względu na wiek i płeć, a także u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy.

W dwóch otwartych nierandomizowanych badaniach długotrwałych wykazano trwałą skuteczność

działania produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina o mocy 40 mg + 5 mg w okresie jednego roku u 49 - 67% pacjentów.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Substancja czynna produktu leczniczego Reverantza – olmesartan medoksomil jest wybiórczym antagonistą receptorów angiotensyny II typu 1 (AT₁).

Olmesartan medoksomil przekształca się szybko w farmakologicznie czynny metabolit – olmesartan. Angiotensyna II jest podstawowym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron o działaniu na naczynia krwionośne i odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Działanie angiotensyny II obejmuje zwężanie naczyń, pobudzanie syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i reabsorpcję sodu przez nerki. Olmesartan blokuje działanie angiotensyny II w zakresie zwężania naczyń i wydzielania aldosteronu poprzez hamowanie jej wiązania się z receptorem AT₁ w tkankach, w tym w mięśniach gładkich naczyń i w nadnerczach. Działanie olmesartanu nie zależy od źródła ani drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm olmesartanu wobec receptorów angiotensyny II (AT₁) powoduje zwiększenie aktywności reniny w osoczu krwi, zwiększenie stężenia angiotensyny I i II oraz pewne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu krwi.

W przypadku nadciśnienia tętniczego olmesartan medoksomil powoduje długotrwałe, zależne od dawki, obniżenie ciśnienia. Brak dowodów, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie tętnicze, tachyfilaksja w trakcie długotrwałego leczenia czy nawrót nadciśnienia w przypadku nagłego przerwania leczenia.

Olmesartan medoksomil, podawany raz na dobę pacjentom z nadciśnieniem, powoduje skuteczne i wyrównane obniżenie ciśnienia krwi przez cały 24-godzinny okres przerwy między dawkami. Podanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje podobne zmniejszenie ciśnienia jak podanie produktu leczniczego dwa razy na dobę, stosując taką samą dawkę dobową.

Podczas leczenia ciągłego maksymalne obniżenie ciśnienia krwi osiągnięte jest w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, chociaż w większości przypadków działanie obniżające ciśnienie obserwuje się już po 2 tygodniach leczenia.

Nie jest dotychczas znany wpływ olmesartanu medoksomilu na śmiertelność i chorobowość.

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

W odniesieniu do 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 mięśnia sercowego 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 mięśnia sercowego niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Substancja czynna produktu leczniczego Reverantza – amlodypina jest antagonistą wapnia, opóźniającym przezłonowy napływ jonów wapnia i ich przenikanie poprzez kanały typu L zależne od potencjału do serca i mięśni gładkich. Dane eksperymentalne wykazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dihydropirydynowymi i poza-dihydropirydynowymi. Amlodypina jest stosunkowo naczyniowybiórcza i oddziałuje silniej na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, a tym samym – obniżenia ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem amlodypina powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Brak danych, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie, tachyfilaksja podczas długotrwałego leczenia lub powrót nadciśnienia w przypadku nagłego przerwania leczenia. Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem amlodypina powoduje skuteczne obniżenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Długotrwałe stosowanie amlodypiny nie wiąże się z istotnymi zmianami częstości akcji serca lub stężenia katecholamin w osoczu krwi. U pacjentów z nadciśnieniem, z zachowaną prawidłową czynnością nerek, amlodypina w dawkach terapeutycznych zmniejsza opór naczyniowy w nerkach, zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego i efektywny przepływ osocza przez nerki, bez wpływu na przesączoną frakcję i białkomocz.

W badaniach hemodynamicznych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, jak również w badaniach klinicznych opartych na testach wysiłkowych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA, stwierdzono, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, ocenianego na podstawie tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE, wykazało, że amlodypina nie powoduje zwiększenia ryzyka śmiertelności ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W przedłużonym, długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE 2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, bez objawów klinicznych lub wyników badań wskazujących na chorobę niedokrwienną, leczonych ustaloną dawką inhibitorów ACE, digoksyny i leków moczopędnych, wykazano że amlodypina nie ma wpływu na śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej grupie pacjentów leczenie amlodypiną było związane z większą częstością występowania obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości wystąpienia nasilenia niewydolności serca w porównaniu z placebo.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów mięśnia sercowego (ALLHAT)

Badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) dotyczące zachorowalności i śmiertelności, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym - chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał mięśnia sercowego lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie wtórnego punktu końcowego, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Jednak nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: (RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20).

Inne informacje:

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olmesartan medoksomil + amlodypina

Po doustnym podaniu produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina maksymalne stężenie olmesartanu i amlodypiny w osoczu krwi pojawia się odpowiednio po 1,5 – 2 godzinach i po 6 – 8 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania dwóch substancji czynnych produktu leczniczego olmesartan medoksomil + amlodypina odpowiadają szybkości i stopniowi wchłaniania po przyjęciu tych dwóch substancji czynnych w oddzielnych tabletkach. Pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną olmesartanu i amlodypiny, zawartych w produkcie leczniczym Reverantza.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Wchłanianie i dystrybucja

Olmesartan medoksomil jest prolekiem. Jest szybko przekształcany w farmakologicznie czynny metabolit –olmesartan przez esterazy w błonie śluzowej jelit oraz we krwi wrotnej podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. W osoczu krwi i wydalinach nie zaobserwowano niezmiennego olmesartanu medoksomilu ani niezmiennego łańcucha bocznego medoksomilu. Średnia całkowita biodostępność olmesartanu w postaci tabletek wynosi 25,6%.

Średnie maksymalne stężenie olmesartanu w osoczu krwi (C_{max}) występuje w ciągu około 2 godzin od podania doustnego olmesartanu medoksomilu, a stężenia olmesartanu w osoczu zwiększają się w przybliżeniu liniowo podczas zwiększania pojedynczych dawek doustnych aż do około 80 mg.

Pokarm ma minimalny wpływ na biodostępność olmesartanu i dlatego olmesartan medoksomil można przyjmować podczas posiłku, jak i niezależnie od posiłku.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki olmesartanu w zależności od płci.

Olmesartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,7%), natomiast niewielka jest możliwość klinicznie znaczących interakcji podstawiania wiązań białkowych między olmesartanem a innymi jednocześnie podawanymi substancjami czynnymi tworzącymi silne wiązania z białkami (co potwierdzono brakiem klinicznie istotnej interakcji między olmesartanem medoksomilem a warfaryną). Możliwość wiązania olmesartanu z krwinkami jest bardzo niewielka. Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym jest mała (16 – 29 l).

Metabolizm i eliminacja

Całkowity osoczowy klirens olmesartanu wynosi zwykle 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo mały w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (ok. 90 l/h). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej olmesartanu medoksomilu znakowanego ^{14}C , 10% – 16% podanego izotopu promieniotwórczego wykryto w moczu (przeważającą ilość w ciągu 24 godzin od podania dawki), a pozostałą ilość stwierdzono w kale. Na podstawie ogólnoustrojowej dostępności wynoszącej 25,6% można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest usuwany zarówno przez nerki (ok. 40%), jak również z żółcią przez wątrobę (ok. 60%). Całą odzyskaną promieniotwórczość zidentyfikowano jako olmesartan. Nie wykryto innych znaczących metabolitów. Powtórne wchłanianie jelitowo-wątrobowe olmesartanu jest minimalne. Ponieważ duża część olmesartanu jest wydalana z żółcią, jego stosowanie u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji olmesartanu wynosi od 10 do 15 godzin po wielokrotnym podaniu doustnym. Stan równowagi dynamicznej jest osiągnąć po kilku pierwszych dawkach i nie obserwuje się kumulacji po 14 dniach podawania produktu leczniczego. Klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 0,5 – 0,7 l/h i nie jest zależny od dawki.

Interakcje produktu

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe:

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).

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Wchłanianie i dystrybucja

Po doustnym podaniu dawki terapeutycznej amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% związana z białkami osocza. Wchłanianie amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem spożywania pokarmu.

Metabolizm i eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów; 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Olmesartan medoksomil i amlodypina (substancje czynne produktu leczniczego Reverantza)

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak danych na temat farmakokinetyki u dzieci.

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

U pacjentów z nadciśnieniem, pole powierzchni pod krzywą (AUC) olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się u osób w podeszłym wieku o około 35% (wiek 65-75 lat) oraz o ok. 44% u osób w wieku 75 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi (patrz punkt 4.2). Może to przynajmniej częściowo wiązać się z przeciętnym pogorszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów. Dawka zalecana dla pacjentów w podeszłym wieku jest jednak taka sama, choć należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest porównywalny w przypadku pacjentów młodych i starszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były zgodne ze spodziewanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, AUC olmesartanu w stanie równowagi dynamicznej zwiększa się o 62%, 82% i 179% odpowiednio w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności nerek, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób (patrz punkty 4.2, 4.4).

Amlodypina w dużym stopniu jest metabolizowana do nieczynnych metabolitów. 10% substancji jest wydalane w stanie niezmiennym z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłej dawce. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu dawki pojedynczej pacjentom z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, wartości AUC olmesartanu są większe odpowiednio o 6% i 65% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Po 2 godzinach od podania dawki niezwiązana frakcja olmesartanu u osób zdrowych, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi odpowiednio 0,26%, 0,34% i 0,41%. Po podaniu wielokrotnym pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC olmesartanu jest ponownie o ok. 65% większa niż w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Średnie wartości C_{max} olmesartanu są podobne u osób zdrowych i osób z zaburzeniami czynności wątroby. Nie dokonywano oceny olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4).

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny i wydłuża okres półtrwania, co powoduje zwiększenie AUC o około 40% – 60% (patrz punkty 4.2, 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie nieklinicznego profilu toksyczności dla każdej z substancji nie przewiduje się nasilenia toksyczności w przypadku ich skojarzenia, ponieważ substancje mają różne punkty docelowe, nerki w przypadku olmesartanu medoksomilu i serce w przypadku amlodypiny.

W 3-miesięcznym badaniu toksyczności podawanych doustnie dawek wielokrotnych skojarzenia olmesartan medoksomil + amlodypina, przeprowadzonym na szczurach, odnotowano następujące zmiany: zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek oraz zmiany w nerkach - oba typy zmian mogą być wywoływane przez olmesartan medoksomil; zmiany w jelitach (rozszerzenie światła i rozlane pogrubienie błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy), zmiany w nadnerczach (przerost komórek kłębkowych kory i tworzenie się wodniczek w komórkach pęczkowych kory) oraz przerost przewodów mlecznych w gruczołach sutkowych, które mogą być wywoływane przez amlodypinę. Takie zmiany nie zwiększają poprzednio obserwowanej i istniejącej toksyczności poszczególnych substancji, ani nie powodują jakiegokolwiek nowej toksyczności; nie odnotowano również zjawiska synergii toksyczności.

Olmesartan medoksomil (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów olmesartan medoksomil wykazywał działania podobne do innych antagonistów receptorów AT_1 i inhibitorów ACE: zwiększenie stężenia mocznika (BUN) i kreatyniny we krwi; zmniejszenie masy serca; zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu); potwierdzone histologicznie uszkodzenia nerek (zmiany regeneracyjne nabłonka nerek, pogrubienie błony podstawnej, rozszerzenie kanalików). Takie działania niepożądane spowodowane farmakologicznym działaniem olmesartanu medoksomilu występowały również w badaniach przedklinicznych innych antagonistów receptorów AT_1 i inhibitorów ACE i można je zmniejszyć poprzez jednoczesne doustne podanie chlorku sodu.

U obu gatunków obserwowano zwiększoną aktywność reniny w osoczu krwi oraz przerost/rozrost komórek przykłębuszkowych nerek. Wydaje się, że takie zmiany, które są działaniem typowym dla inhibitorów ACE i innych antagonistów receptorów AT_1 , nie mają znaczenia klinicznego.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów AT_1 stwierdzono, że olmesartan medoksomil zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w kulturach komórkowych *in vitro*. Nie odnotowano znaczącego działania w kilku badaniach *in vivo* z użyciem olmesartanu medoksomilu w bardzo dużych dawkach doustnych, do 2000 mg/kg. Ogólne dane z programu badającego genotoksyczność wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby olmesartan miał działanie genotoksyczne w przypadku stosowania go w warunkach klinicznych.

W 2-letnim badaniu na szczurach, jak również w dwóch 6-miesięcznych badaniach rakotwórczości na myszach transgenicznym nie stwierdzono działań rakotwórczych olmesartanu medoksomilu.

W badaniach rozrodczości u szczurów nie stwierdzono wpływu olmesartanu medoksomilu na płodność i nie znaleziono dowodów na jego działanie teratogenne. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, narażenie na olmesartan medoksomil zmniejszało przeżywalność potomstwa, a narażenie matek w późnym okresie ciąży i w okresie laktacji powodowało poszerzenie miedniczek nerkowych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych olmesartan medoksomil okazał się bardziej toksyczny dla ciężarnych samic królika niż dla ciężarnych samic szczura, nie było jednak oznak działania toksycznego dla płodów.

Amlodypina (substancja czynna produktu leczniczego Reverantza)

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem).

W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletu

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E172) (dla 40 mg + 5 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

51 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry oPA-Al-PVC/Al

Wielkości opakowań: 14, 28, 30 lub 56 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main, Niemcy
Tel. +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reverantza 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 26664
Reverantza 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 26665

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIE 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

22.02.2022