

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Osaver 10 mg tabletki powlekane
Osaver 20 mg tabletki powlekane
Osaver 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olmesartan medoksomil
Osaver, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg olmesartanu medoksomilu
Osaver, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu
Osaver, 40 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Osaver, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 58,5 mg laktozy jednowodnej.
Osaver, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 116,9 mg laktozy jednowodnej.
Osaver, 40 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 233,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Osaver, 10 mg, tabletki powlekane: Białe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 5,9 – 6,5 mm.
Osaver, 20 mg, tabletki powlekane: Białe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 7,9 – 8,7 mm.
Osaver, 40 mg, tabletki powlekane: Białe, owalne, tabletki powlekane, o wymiarach 13,9 – 14,7 mm długości i 7,9 – 8,7 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.
Leczenie nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6. roku życia do poniżej 18. roku życia.

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 leczenia hydrochlorotiazydem. 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 powyżej)

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

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenia ze stosowaniem większych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia 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).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6. do poniżej 18. roku życia.

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu u dzieci w wieku od 6. do poniżej 18. roku życia wynosi 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę. U dzieci, u których nie ma odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi w tej dawce, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dodatkowe zmniejszenie ciśnienia krwi, u dzieci o masie >35 kg, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć maksymalnie do 40 mg. U dzieci o wadze <35 kg, dawka dobową nie powinna przekraczać 20 mg.

Dzieci i młodzież z innych grup wiekowych

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności olmesartanu medoksomilu u dzieci w wieku od 1. do 5. roku życia. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Produktu leczniczego Osaver nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku ze względów bezpieczeństwa stosowania i z powodu braku danych dotyczących tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

W celu ułatwienia stosowania, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Osaver codziennie o tej samej porze, podczas posiłku 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 substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Niedrożność dróg żółciowych (patrz punkt 5.2).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Osaver 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 stany przebiegające z pobudzeniem 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 podczas 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 stan po przeszczepieniu 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 (tj. 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 współistnieją inne choroby.

Rozważając jednoczesne stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy wcześniej ocenić współczynnik korzyści względem ryzyka i wziąć pod uwagę inne możliwe leki (patrz również podpunkt „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)”, poniżej).

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy uwzględnić, to:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek ($> 70 \text{ lat}$).

- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne leków mogą powodować hiperkaliemię: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, heparyna, leki immunosupresyjne, np. cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim.
- Zaburzenia współistniejące, 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 z grupy dużego 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

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

Enteropatia o typie celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową, opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem medoksomilem, oraz w przypadku braku innych oczywistych etiologii, należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem medoksomilem, i

nie należy go wznawiać. Jeśli biegunka nie minie w ciągu tygodnia po przerwaniu leczenia, należy rozważyć dalsze specjalistyczne porady (np. gastroenterolog).

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 małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II 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 antagonistami receptora angiotensyny II 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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u 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 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 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 wiadomo, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy (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 zmniejszając przesączanie kłębuszkowe. Istnieje ryzyko ostrej niewydolności nerek podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i antagonistów angiotensyny II. Należy monitorować czynność nerek na początku leczenia oraz regularnie nawadniać pacjenta.

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

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe

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

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 produkty lecznicze

Substancje czynne, które badano w specyficznych 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 antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu 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 antagoniści receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może

występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonisty receptora angiotensyny II 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 antagonistami receptora angiotensyny II, i jeśli to wskazane, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II 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 narażenie na antagonistów receptora angiotensyny II miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II 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 Osaver podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Osaver 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 Osaver 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 pochodzenia ośrodkowego (3,7%).

W kontrolowanych placebo badaniach, w których oceniano monoterapię, jedyną niepożądaną reakcją związaną jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (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: hipertriglicydemii (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 medoksomil występujące podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

W celu opisu częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych zastosowano następujące określenia: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipertriglicerydemia, hiperurykemia
	Rzadko	Hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenie serca	Niezbyt często	Dławica piersiowa
Zaburzenia naczyń	Rzadko	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, biegunka, ból brzucha, nudności, niestrawność
	Niezbyt często	Wymioty
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy jelit
	Bardzo rzadko	Enteropatia o typie celiakii (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wykwity, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, wysypka, świąd
	Rzadko	Obrzęk naczynio- ruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zapalenie stawów, ból pleców, bóle kostne
	Niezbyt często	Ból mięśni
	Rzadko	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Krwiomocz, zakażenie dróg moczowych
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, zmęczenie
	Niezbyt często	Obrzęk twarzy, astenia, złe samopoczucie
	Rzadko	Letarg
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej
	Rzadko	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano pojedyncze przypadki występowania rabdomiolizy związane czasowo z przyjmowaniem antagonistów receptora angiotensyny II.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania olmesartanu medoksomilu badano w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 361 dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat. Podczas gdy rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne do występujących u dorosłych, częstość następujących działań niepożądanych jest 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 zaślepionego 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 medoksomilu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Inne szczególne populacje pacjentów

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

U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia zwiększa się nieznacznie, z rzadko do niezbyt często.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa.

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego 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, 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 receptora 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 medoksomilu 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 normoalbuminurią i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zostało zaprojektowane w celu ustalenia czy leczenie olmesartanem medoksomilem może opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii. W trakcie trwającej średnio 3,2 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan medoksomil lub placebo jako dodatek do innych leków przeciwnadciśnieniowych, poza inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny II.

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badanie wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do czasu wystąpienia mikroalbuminurii na korzyść olmesartanu medoksomilu. 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 medoksomil i 9,8% (210 z 2139) pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiła mikroalbuminuria.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 96 pacjentów (4,3%) z grupy otrzymującej olmesartan medoksomil i u 94 pacjentów (4,2%) z grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa dla olmesartanu medoksomilu 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 zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem.

W randomizowanym badaniu ORIENT (ang. Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) oceniającym wpływ olmesartanu medoksomilu na nerkowe i sercowo-naczyniowe punkty końcowe uczestniczyło 577 pacjentów z Japonii i Chin, z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią, których losowo przydzielono do grup. W trakcie trwającej średnio 3,1 roku obserwacji pacjenci otrzymywali olmesartan medoksomil 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 medoksomil (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 medoksomil

(14,2%) i u 53 pacjentów otrzymujących placebo (18,7%). Obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u 10 (3,5%) pacjentów leczonych olmesartanem wobec 3 (1,1%) pacjentów otrzymujących placebo, zgon z jakiegokolwiek przyczyny: odpowiednio 19 (6,7%) wobec 20 (7,0%), udar niezakończony zgonem: 8 (2,8%) wobec 11 (3,9%) oraz zawał serca niezakończony zgonem: 3 (1,1%) wobec 7 (2,5%).

Dzieci i młodzież

Przeciwnadciśnieniowe działanie olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym brało udział 302 pacjentów wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym. Badana populacja składała się z grupy pacjentów rasy czarnej (112 pacjentów) oraz grupy mieszanej (190 pacjentów, w tym 38 pacjentów 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 przydzielono losowo do grupy przyjmującej raz na dobę olmesartan medoksomil w dawce 2,5 mg (mała dawka) lub 20 mg (duża dawka), natomiast pacjentów o masie ciała ≥ 35 kg przydzielono losowo do grupy przyjmującej raz na dobę olmesartan medoksomil w dawce 5 mg (mała dawka) lub 40 mg (duża dawka).

Olmesartan medoksomil znacząco obniżał zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe, w sposób zależny od dawki, dostosowanej do masy ciała pacjenta. Olmesartan medoksomil 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 wyjściowych. Działanie to obserwowano również w czasie randomizowanej, dwutygodniowej fazy odstawiania, w której zarówno średnie ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe wykazywało istotne statystycznie zjawisko z „odbicia” w grupie placebo, w porównaniu do grupy przyjmującej olmesartan medoksomil. Leczenie było skuteczne w obu grupach pacjentów pediatrycznych, zarówno z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i wtórnym. Podobnie jak w grupie dorosłych pacjentów, obniżenie ciśnienia tętniczego było mniejsze w grupie pacjentów rasy czarnej.

W tym samym badaniu, 59 pacjentów wieku 1-5 lat, o masie ciała ≥ 5 kg otrzymywało 0,3 mg/kg mc. olmesartanu medoksomilu raz na dobę, w trwającej trzy tygodnie otwartej fazie badania, a następnie zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej olmesartan medoksomil lub do grupy placebo w podwójnie zaślepionej fazie badania. Pod koniec 2 tygodnia fazy odstawiania, średnie skurczowe/rozkurczowe ciśnienie tętnicze, mierzone podczas najmniejszego stężenia leku w osoczu było o 3/3 mmHg niższe w grupie przyjmującej olmesartan medoksomil; różnica w ciśnieniu tętniczym nie była statystycznie znacząca (95% CI -2 do 7/-1 do 7).

Inne informacje

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub 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, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obiema chorobami. 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 zaburzenia czynności nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

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

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 wydalenie 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 osiągnięty 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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę olmesartanu 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 dostosowaniu do masy ciała.

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

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym AUC 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 być to, przynajmniej częściowo, 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 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).

Interakcje produktu leczniczego

Kolesewelam – substancja wiążąca kwasy żółciowe

Jednoczesne podanie 40 mg olmesartanu medoksomilu oraz 3750 mg kolesewelamu chlorowodoru zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie $C_{\max}$ olmesartanu 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 mocznikowego we krwi (*ang. blood urea nitrogen, 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 medoksomil, 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 AT_1 , wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT_1 , zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Nie obserwowano 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 zarówno w trwającym 2 lata badaniu przeprowadzonym na szczurach jak i 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, narażenie samic szczura na olmesartan medoksomil w późnej fazie ciąży i w okresie laktacji prowadziło do poszerzenia miedniczek nerkowych u samic i mniejszej przeżywalności potomstwa. Podobnie jak w przypadku innych 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

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Opakowania: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 lub 100 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23209, 23210, 23211

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2025