
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olmesartan LEK-AM, 20 mg, tabletki powlekane
Olmesartan LEK-AM, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg lub 40 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 151,66 mg lub 303,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Olmesartan LEK-AM, 20 mg: białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane o gładkiej powierzchni, bez przebarwień i uszkodzeń.

Olmesartan LEK-AM, 40 mg: białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane o gładkiej powierzchni, bez przebarwień i uszkodzeń, z wytłoczonym napisem „LEKAM”.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę. Takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletek produktu Olmesartan LEK-AM – jeśli zalecane jest przyjmowanie dawki 10 mg należy stosować inne produkty lecznicze. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie jest wystarczająca do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć, maksymalnie do 40 mg na dobę lub można rozważyć dołączenie hydrochlorotiazydu.

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu wynosi 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna nie może być większa niż 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 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 wolno stosować olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olmesartan LEK-AM u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Aby uzyskać najskuteczniejsze działanie, zaleca się przyjmowanie produktu Olmesartan LEK-AM codziennie o tej samej porze, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków, np. w czasie śniadania. Tabletkę należy połączyć 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 Olmesartan LEK-AM z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ związane było z wystąpieniem ciężkiego niedociśnienia, azotemii, oligurii lub, w rzadkich przypadkach, ostrej niewydolności nerek. Podobne zaburzenia mogą wystąpić w przypadku stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA).

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 ml/min; patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak doświadczeń w stosowaniu olmesartanu medoksomilu u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 12 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Olmesartan LEK-AM u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak doświadczeń dotyczących podawania olmesartanu w tej grupie pacjentów (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 jednocześnie stosujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu we krwi i (lub) u pacjentów, u których równocześnie występują inne schorzenia.

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

Główne czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek (> 70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku leków wpływających na układ renina - angiotensyna - aldosteron i (lub) suplementów potasu. Niektóre produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą powodować hiperkaliemię: zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne, np. cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym.
- Inne schorzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. choroby zakaźne), liza komórkowa (np. ostre niedokrwienie kończyny, rabdomioliza, rozległy uraz).

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

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

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

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie zaleca się jednoczesnego 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.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

Enteropatia typu celiakii

U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem, a nie stwierdzono innej etiologii, należy natychmiast odstawić olmesartan medoksomil i nigdy nie stosować go ponownie. Jeśli biegunka nie ulegnie poprawie w ciągu tygodnia od zakończenia leczenia olmesartanem, należy rozważyć konsultacje specjalisty (np. gastroenterologa).

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 reniny w osoczu w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistą receptora angiotensyny II podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II oraz, jeżeli jest to wskazane, zastosować inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Olmesartan LEK-AM zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na olmesartan medoksomil

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie olmesartanu medoksomilu obniżające ciśnienie tętnicze 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 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).

Suplementy potasu i leki moczopędne oszczędzające potas

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych leków wpływających na układ renina - angiotensyna – aldosteron wiadomo, że jednoczesne stosowanie olmesartanu medoksomilu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. heparyna) może powodować hiperkaliemię (patrz punkty 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 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

Podczas jednoczesnego podawania soli litu z inhibitorami ACE i antagonistami angiotensyny II opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz nasilenie jego toksyczności. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania olmesartanu medoksomilu z litem (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Inne leki

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

Olmesartan nie wywierał istotnego klinicznie, hamującego wpływu na izoenzymy 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 *in vivo* badań interakcji dotyczących znanych inhibitorów i induktorów

izoenzymów cytochromu P450. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji pomiędzy olmesartanem a lekami metabolizowanymi przez powyższe izoenzymy 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). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować w odniesieniu do tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na AIIRA od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II 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 ludzkiego. Nie zaleca się stosowania produktu Olmesartan LEK-AM podczas karmienia piersią, ze względu na brak danych dotyczących stosowania olmesartanu w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Olmesartan LEK-AM wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe czasami mogą występować zawroty głowy lub zmęczenie, które mogą zaburzać szybkość reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W badaniach kontrolowanych placebo, w których oceniano monoterapię, jedynym działaniem niepożądanym, związanym jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% 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 medoksomilu występujące podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

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

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktyczna			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipertriglicydemia, hiperurykemia		hiperkaliemia		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy				
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenie serca		dławica piersiowa			
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, biegunka, ból brzucha, nudności, niestrawność	wymioty		enteropatia typu celiakii (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym*

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wykwity, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, wysypka, świąd	obrzęk naczynio-ruchowy		
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie stawów, ból pleców, bóle kostne	ból mięśni	kurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwiomocz, zakażenie dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, zmęczenie	obrzęk twarzy, astenia, złe samopoczucie	letarg		
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej		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.

Zgłaszano występowanie pojedynczych przypadków rabdomiolizy, pozostających w związku czasowym z przyjmowaniem antagonistów receptora angiotensyny II.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania olmesartanu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować stan pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Brak danych dotyczących możliwości usunięcia olmesartanu z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II, kod ATC: C09CA08.

Mechanizm działania/ działanie farmakodynamiczne

Olmesartan medoksomil jest silnym, czynnym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Uważa się, że blokuje wszystkie działania angiotensyny II związane z receptorem AT₁, bez względu na źródło lub szlak syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT₁) prowadzi do zwiększenia aktywności reniny oraz stężenia angiotensyny I i II w osoczu 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. Nie ma dowodów na występowanie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku, tachyfilaksji podczas długotrwałego leczenia ani gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego po zaprzestaniu leczenia (działanie z „odbicia”).

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

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

Wpływ olmesartanu na śmiertelność i zachorowalność nie jest jeszcze znany.

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, 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

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 macierzystego olmesartanu medoksomilu ani łańcucha bocznego cząsteczki medoksomilu ani w osoczu krwi ani w wydalinach 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 doustnym podaniu dawki olmesartanu medoksomilu. Stężenie olmesartanu w osoczu zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem pojedynczej dawki podawanej doustnie, 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 posiłku.

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

Olmesartan w dużym stopniu związany jest z białkami osocza (99,7%), jednak możliwość wystąpienia klinicznie istotnych interakcji, polegających na wypieraniu olmesartanu z tych połączeń podczas jednoczesnego stosowania innych leków w znacznym stopniu wiążących się z białkami jest niewielka (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 dożylnym jest mała (16-29 l).

Metabolizm i eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosi zazwyczaj 1,3 l/h (CV, 19%) i jest stosunkowo wolny w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Po doustnym podaniu pojedynczej dawki olmesartanu medoksomilu, znakowanego węglem ^{14}C , 10-16% podanego znacznika promieniotwórczego wykrywano w moczu (zdecydowana większość w ciągu 24 godzin od podania), a resztę w kale. Na podstawie układowej dostępności wynoszącej 25,6%, można obliczyć, że wchłonięty olmesartan jest wydalany zarówno przez nerki (około 40%), jak i poprzez wydalanie wątrobowo-żółciowe (około 60%). Cały odzyskany znacznik promieniotwórczy pochodził 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 podaniu doustnym, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji olmesartanu wynosi 10 do 15 godzin. Stan stacjonarny osiągnięty jest po podaniu pierwszych kilku dawek, a po 14 dniach ciągłego podawania leku nie obserwowano dalszej kumulacji. Klirens nerkowy leku wynosi około 0,5-0,7 l/h i jest niezależny od dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w stanie stacjonarnym jest zwiększone o około 35% w grupie pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 - 75 lat) i o około 44% u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (w wieku > 75 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową. Może to być, przynajmniej częściowo, związane ze średnim pogorszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki, wartości AUC dla olmesartanu były o 6% i 65% większe 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

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 był 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 do innych leków z grupy antagonistów receptora AT_1 i inhibitorów ACE: powodował zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) i kreatyniny we krwi (poprzez czynnościowe zmiany w nerce wywołane zablokowaniem receptorów AT_1), zmniejszenie masy mięśnia sercowego, zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), pojawienie się histologicznych cech uszkodzenia nerek (zmian regeneracyjnych nabłonka nerkowego, pogrubienia błony podstawnej, poszerzenia cewek nerkowych). Powyższe objawy niepożądane, będące wynikiem farmakologicznego działania olmesartanu medoksomilu, obserwowane także w badaniach przedklinicznych dotyczących innych antagonistów receptora AT_1 oraz inhibitorów ACE, można ograniczyć przez jednoczesne doustne podawanie sodu chlorku.

U zwierząt obu gatunków obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Powyższe zmiany, które są objawem

typowym dla grupy inhibitorów ACE i innych antagonistów receptora AT₁, wydają się nie mieć znaczenia klinicznego.

Wykazano, że olmesartan medoksomil, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT₁, zwiększa częstość występowania pęknięć chromosomów w hodowlach komórkowych *in vitro*. Nie obserwowano istotnego działania w kilku badaniach przeprowadzonych *in vivo*, w których podawano doustnie olmesartan medoksomil w bardzo dużych dawkach, do 2000 mg/kg. Dane ogólne z rozległych badań genotoksyczności sugerują, że występowanie genotoksycznego działania olmesartanu w warunkach klinicznych jest bardzo mało prawdopodobne.

Olmesartan medoksomil nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 2 lata badaniu przeprowadzonym na szczurach ani też w dwóch sześciomiesięcznych badaniach oceniających rakotwórczość z zastosowaniem modelu transgenicznego u myszy.

W badaniach rozrodczości przeprowadzonych na szczurach olmesartan medoksomil nie wpływał na płodność ani nie wykazywał działania teratogennego. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, narażenie samic szczura na olmesartan medoksomil w późnym okresie ciąży i podczas laktacji prowadziło do mniejszej przeżywalności i poszerzenia miedniczek nerkowych u potomstwa. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, wykazano, że olmesartan medoksomil jest 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:

Laktoza jednowodna 80
Laktoza jednowodna 200
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry II white 33G28684:

Hypromeloza (6cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, po 10 lub 14 tabletek powlekanych, umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28, 30, 56, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowitzna 14A

05-170 Zakroczym

Tel.: +48 22 785 27 60

Faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olmesartan LEK-AM 20 mg: 26302

Olmesartan LEK-AM 40 mg: 26303

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.02.2022 r.